

УЧЕБНИК

ФИЗИОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ И ЭТОЛОГИЯ



УЧЕБНИКИ И УЧЕБНЫЕ ПОСОБИЯ ДЛЯ СТУДЕНТОВ
ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

ФИЗИОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ И ЭТОЛОГИЯ

Рекомендовано Министерством сельского хозяйства Российской Федерации в качестве учебного пособия для студентов высших учебных заведений по специальностям 310700 — Зоотехния и 310800 — Ветеринария

МОСКВА «КолосС» 2004

УДК[591.1 + 591.5](075.8)
ББК 45.2я73
Ф50



Авторы: **В. Г. Скопичев, Т. А. Эйсымонт, Н. П. Алексеев, И. О. Боголюбова, А. И. Енукашвили, Л. Ю. Карпенко**

Редактор *Т. С. Молочаева*

Рецензент доктор биологических наук, профессор Новосибирского государственного аграрного университета *А. Ф. Бакшеев*



Физиология животных и этология/В. Г. Скопичев и др. —
Ф50 М.: КолосС, 2004. — 720 с.: ил. — (Учебники и учеб. пособия для студентов высш. учеб. заведений).

ISBN 5—9532—0028—5.

Изложены основные физиологические функции организма. С учетом современных научных данных раскрыта сущность механизмов нервной, гуморальной и условно-рефлекторной регуляции жизнедеятельности животных. Рассмотрены клеточные механизмы основных физиологических процессов, что позволяет обосновать действие фармакологических препаратов. Освещены вопросы социального поведения животных, адаптации к климату и условиям содержания, воспроизводства и продуктивности с учетом их видовых, возрастных и половых особенностей.

Для студентов по специальностям «Ветеринария» и «Зоотехния».

УДК[591.1 + 591.5](075.8)
ББК 45.2я73

ISBN 5—9532—0028—5

ВВЕДЕНИЕ

●

Физиология (греч. physis — природа + logos — учение) — наука о живой природе, жизнедеятельности организма и его функциональных частей: клеток, тканей, органов, систем. Задачей физиологии является выявление и изучение механизмов осуществления функций живого организма во всем многообразии взаимосвязи между системами и органами, приспособления во взаимодействии с условиями окружающей среды, индивидуального развития и становления определенной деятельности животного. Для физиологии как науки принципиально важно установить физические и химические основы процессов, происходящих в живых системах на различных уровнях — от субклеточного, клеточного, органного до целостного организма.

Физиология животных — многопрофильная дисциплина, включающая в себя общую и клеточную физиологию, физиологию отдельных систем и органов — кровообращения, дыхания, пищеварения, развития, иммунитета, эндокринной и репродуктивной систем, нейрофизиологию и физиологию поведения. Однако у всех этих специализированных разделов есть множество точек соприкосновения, так как они, раскрывая разные стороны деятельности организма, подчиняются общим принципам. Так, структурные элементы центральной нервной системы не способны функционировать без полноценного снабжения кислородом и глюкозой — основным энергетически ценным метаболитом; деятельность системы кровообращения обеспечивается сократительной активностью миокарда и кровеносных сосудов, сердечная зависит от достаточного снабжения кислородом, а это определяется деятельностью легких по обеспечению газообмена и т. д. Вполне очевидно, что для постижения такого сложного предмета, как физиология, необходимо подразделить изложение материала на отдельные самостоятельные главы, но с учетом системного взаимоотношения при анализе функционирования организма как единого целого.

История ветеринарной медицины показывает, что вначале подход к лечению животных был исключительно эмпирическим, т. е. сводился к методу проб и ошибок. Опыт, накопленный многими поколениями, позволил выявить наиболее эффективные средства

для лечения больных, однако этот путь требовал исключительно больших затрат времени, изобиловал ошибками и заблуждениями и в наше время почти исчерпал свои возможности. Дальнейший прогресс в организации лечебных мероприятий зависит от понимания механизмов деятельности и патологических состояний органов и тканей, появилась возможность разрабатывать научно обоснованные способы лечения заболеваний. Врач, знающий принципы функционирования организма, может поставить более точный диагноз и назначить правильное лечение и с меньшей вероятностью нарушит своим вмешательством физиологическое равновесие организма. Вместе с этим неоценимо значение физиологии для обеспечения оптимальных условий содержания и кормления животных, а следовательно, и повышения рентабельности животноводства.

Рассматривая главные концепции физиологии, следует подчеркнуть, что в основе всякой функции лежит структура. Этот принцип обязателен для любого уровня организации — от молекулярного до организменного. Достаточно изменить структуру (конфигурацию) молекулы фермента и он утрачивает свою биологическую активность. Характер движения и механика сокращений мышц существенно зависят от ультраструктурной организации сократительного аппарата мышечной клетки. Во всех клетках процессы функционирования обязательно сопровождаются изменениями структурных компонентов, и поэтому анализ физиологических механизмов невозможен без подробного их изучения на уровнях клетки и тканей. Этим определяется тесная смысловая взаимосвязь физиологии с другими дисциплинами, и прежде всего с гистологией и цитологией. Научные достижения оказались настолько значимыми, что можно говорить о существовании самостоятельного направления цитофизиологии, позволяющего оценивать клетки организма во всей динамике структурных превращений. Цитофизиология, изучая процессы межклеточного взаимодействия, позволяет рассматривать деятельность множества клеток не как математическую сумму клеточных проявлений, а как координированную во времени и в пространстве деятельность клеточных сообществ. Рассматривая вопросы тканевой цитоархитектоники, систему межклеточных взаимоотношений и далее организацию нервного и эндокринного контроля за деятельностью клеток, мы можем перейти к оценке надклеточного уровня организации органа, системы органов и, наконец, организма в целом.

Успехи биологических исследований последних лет выдвинули на передний план один из разделов клеточной физиологии — мембранологию — комплексное исследование плазматической мембраны клеток, в котором усилия биохимиков, биофизиков

и морфологов сконцентрированы на расшифровке своеобразия мембран различных клеток в ходе осуществления ими процессов специфической проницаемости, ферментативной активности, межклеточной связи и способности воспринимать химические сигналы. Этот прогресс обусловлен прежде всего тем, что решение физиологических задач стимулировалось запросами фармакологии, заинтересованной в изыскании наиболее эффективно действующих препаратов, обладающих минимальным побочным эффектом. Большое значение мембранологии для фармакологических дисциплин объясняется той огромной функциональной ролью, которую играют мембраны в жизнедеятельности клеток, тканей и организмов.

Мембраны ответственны за целостность и гетерогенность (обособленность) клеток, за механизм рецепции. Взаимодействие мембран — это ключевой механизм в адгезионных явлениях (соединения, слипания клеток), регулирующих процессы пролиферации клеток и иммунные реакции. Мембраны осуществляют преобразование энергии в клетке, транспорт ионов, метаболитов и других веществ; во многом определяют кинетику накопления и удаления веществ, введенных в организм. С мембранами тесно связана и способность клеток воспринимать командные сигналы: наличие специализированных рецепторов обеспечивает возможность узнавания нужного клетке сигнального химического вещества, отличить определенный гормон от других химических субстанций. Структуры, воспринимающие специфическую химическую команду — рецепторы, способны связывать физиологически активные вещества на время, необходимое для взаимодействия с определенными внутриклеточными посредниками, которые, в свою очередь, воспроизводят комплекс реакций гормонального ответа.

Широко известно, что в процессе эволюции сформировались основные морфологические характеристики всех ныне существующих видов животных организмов. Можно сказать, что не только структура, но и тесно связанная с нею функция претерпела эволюцию в ходе естественного отбора. Мембраны наряду с другими структурными компонентами клеток прошли путь эволюционного совершенствования, подтверждением этого на настоящем этапе служит генетическая детерминация (предопределенность) мембран различных клеток. Таким образом, информация, накопленная в ходе естественного отбора, призвана повысить шансы организма на выживание, а любые изменения (мутации), снижающие возможности выживания и воспроизведения, устраняются.

Обозначая основные разделы современной физиологии, необходимо выделить *общую физиологию*, рассматривающую природу основных жизненных явлений, метаболизм органов и тканей, свойства биологических мембран и отдельных клеток, об-

щие закономерности реагирования организма на меняющиеся условия окружающей среды, процессы возбуждения и торможения. К вопросам общей физиологии относятся и закономерности функционирования органов и тканей, обусловленные особенностями их структурной организации.

В изучении процессов жизнедеятельности огромную роль играет сравнительный подход. Сравнивая различных животных и выясняя, каким образом каждое из них выживает, приспосабливаясь к условиям окружающей среды, мы получаем представления об общих закономерностях организации функций. *Сравнительная физиология* изучает функции отдельных органов и их систем у самых различных групп организмов, выявляя общие принципы функциональной организации, а также способы, посредством которых различные организмы осуществляют одинаковые функции. В значительной степени сравнительная физиология базируется на экологических позициях. Влияние среды обитания во многом определяет особенности форм жизнедеятельности и является предметом исследования *экологической физиологии*.

Возраст животного предъявляет особые требования к исследованиям функциональной организации организма. Течение физиологических процессов существенно различается в пределах одного вида в зависимости от индивидуального развития и возраста животного. Несомненный интерес представляет становление различных функций и функциональных систем в ходе роста и развития организма. Для понимания механизмов жизнедеятельности важно знать и процессы, сопровождающие угасание функций в старческом возрасте, эти вопросы входят в компетенцию *возрастной физиологии*.

Частная физиология изучает функции отдельных тканей (мышечной, нервной, секреторной и др.) и органов (сердце, почки, печень и т. д.) и их функционирование в составе систем (кровообращения, дыхания, пищеварения и пр.).

Прикладная физиология изучает проявления деятельности организма в условиях, связанных со спецификой его использования или обитания (подводная, космическая физиология, спортивная и пр.). Наибольшее практическое значение имеет *физиология сельскохозяйственных животных*, в задачу которой входят анализ физиологических механизмов продуктивности (молочной, мясной, шерстной и пр.) и выработка научно обоснованных мероприятий по повышению продуктивности и увеличению эффективности животноводства.

Физиология также подразделяется на *нормальную* и *патологическую*. Нормальная физиология изучает закономерности жизнедеятельности здорового организма, механизмы адаптации функций к действию различных факторов. Нормальная физиология является теоретической основой практически всех медицинских и

ветеринарных дисциплин, так как без знания нормального течения физиологических процессов и функциональных отправлений бессмысленно пытаться лечить больного. В отличие от нормальной патологическая физиология рассматривает изменения функций больного организма, выявляет закономерности возникновения и развития патологических процессов, а также процессы компенсации утраченных функций и механизмы выздоровления.

Методы физиологических исследований. В физиологии широко применяется *эксперимент*, только в ходе которого можно выяснить, что же происходит в организме, как возникает и развивается физиологический процесс. Физиология — это экспериментальная дисциплина. Эксперимент является основным механизмом познания, причем для изучения того или иного явления необходимо создавать и поддерживать условия, в которых может происходить физиологический процесс. *Аналитические исследования* призваны обеспечить максимально глубокое проникновение в природу явлений. Успехи современной науки позволяют изучать функционирование нервной, мышечной или секреторной клетки на молекулярном уровне, что дает исчерпывающее представление о процессах, происходящих в отдельной клетке, ее органеллах и мембранных образованиях. Уже на уровне мембранных образований клеток осуществляется дальнодействующая связь отдельных клеток, их функциональных комплексов, органов, систем, и это является существенной предпосылкой для исследования жизнедеятельности организма во всем многообразии взаимосвязей с окружающей средой, т.е. возникает необходимость развития другого направления, удачно названного И.П.Павловым *синтетической физиологией.* В отличие от аналитической синтетическая физиология требует максимального приближения эксперимента к естественным, наиболее соответствующим жизнедеятельности организма условиям. Синтетическая физиология изучает организм как единое целое во всех проявлениях жизнедеятельности.

Наиболее старый метод — это удаление, или *экстирпация*, органа или его части из организма с последующим наблюдением за последствиями вмешательства. Дальнейший прогресс в этом направлении был связан с разработкой методов *трансплантации* — перенос органа на новое место или в другой организм. Подобный подход оказался весьма продуктивным и обеспечил интенсивное развитие эндокринологии. На настоящем этапе естественным продолжением этого направления являются исследование действующих субстанций, выделенных из различных эндокринных органов, выявление их химической структуры, синтез их аналогов и анализ процессов восприятия гормонального сигнала.

При необходимости для исследования работы органа, расположенного в глубине тела, применяют специальный методический

прием — наложение фистулы, при котором один конец металлической или пластмассовой трубки закрепляют в исследуемом полом органе (желудке, кишке, желчном или мочевом пузыре и т. д.), а другой — на поверхности тела животного. Аналогичные цели преследует выведение протоков различных желез для анализа выделяемых продуктов и оценки секреторных процессов. Развитие физиологических методов позволило значительно усовершенствовать эти приемы вследствие разработки методики *катетеризации*, когда в кровеносные сосуды, протоки желез, полые органы вводят тонкие трубки — катетеры, позволяющие в нужное время получать необходимые образцы крови, секретов и пр. для анализа, подсоединять регистрирующую аппаратуру.

Успехи в разработке волоконной оптики сделали возможным применение эндоскопии и лапароскопии — непосредственного наблюдения за состоянием различных внутренних органов в брюшной полости. Использование различного рода катетеров, зондов позволяет ввести в исследуемый орган датчики регистрирующей аппаратуры без травматичных оперативных вмешательств и проводить исследования в условиях, максимально приближенных к естественному состоянию животного. Вариантом дальнейшего развития этого метода является конструирование специальной радиокапсулы, в которую заключены соответствующий датчик, элемент питания и радиопередатчик, передающий по мере продвижения по пищеварительному тракту информацию. Радиосигналы улавливаются радиоприемником и фиксируются регистрирующей аппаратурой.

Открытое в конце XVIII в. «животное электричество» в последующем исследовалось с помощью разнообразных методических приемов. Существенными вехами в электрофизиологии явились приемы регистрации внутриклеточных биоэлектрических процессов генерации мембранного потенциала и потенциала действия, разработка внутриклеточных стеклянных микроэлектродов, приемов фиксации напряжения на мембране и анализа деятельности отдельных ионных каналов с использованием метода печ-клампа. Вместе с этим традиционным и наиболее информативным методом исследования нервной системы является анализ биоэлектрических реакций, сопровождающих процессы возбуждения и торможения. В последнее время для изучения реакций нервной системы, не нарушенных влиянием наркоза, используют метод обездвиживания бодрствующих животных.

Исходя из поставленной задачи исследования, эксперимент может быть *острым* или *хроническим*. В ходе острого опыта, который, как правило, является кратковременным, наркотизированное или обездвиженное животное после специальных манипуляций — трепанации черепа, вскрытия полостей тела, выведения органов, обеспечения доступа к сосудам и нервам, проводится

регистрация физиологических реакций, возникающих на раздражение нервов, введение фармакологических препаратов. Однако в ходе острого опыта, когда применение приемов наркотизации или обездвиживания животного сказывается на физиологических функциях, по сути, мы имеем дело с искусственно созданными условиями эксперимента.

Методы хронического опыта в определенной степени лишены этих погрешностей. Проведение хронического эксперимента требует оперативных навыков наложения фистул, изготовления фрагментов органов (изолированный желудочек, петля кишки) или пересадки органов, вживления электродов и т.д. Только после того как животное оправится от последствий хирургического вмешательства, возможны изучение сложных форм поведения, неоднократное повторение исследований и т.д.

При необходимости изучения работы отдельных органов без системных влияний проводят опыты с *изолированными органами*, для обеспечения жизнедеятельности которых экспериментатор берет на себя поддержание необходимой температуры, влажности, снабжение кислородом и питательными веществами. Это обеспечивается за счет прокачивания через сосуды органа специальных питательных растворов (*метод перфузии*).

При решении специальных задач по расшифровке механизмов межклеточных взаимоотношений и принципов формирования нервных связей необходимо применение культуры клеток и клеточных сообществ, причем эти работы требуют особых технологий клеточного или органотипического культивирования с поддержанием необходимых условий питания и снабжения кислородом во время всего периода эксперимента.

В физиологии активно используются методы смежных дисциплин — биофизические, биохимические и цитологические для расшифровки процессов функционирования отдельных органов и систем организма. Технический прогресс позволяет значительно изменить технику эксперимента, способы регистрации физиологических процессов, обработки и оценки экспериментальных данных. Электронные системы обеспечивают преобразование полезной информации, получаемой в ходе опыта, без искажений, присущих инерционным механическим или гидравлическим системам, регистрацию экспериментальных данных в цифровом виде, что дает возможность компьютерной обработки результатов.

Историческая справка. Развитие физиологии как науки было предопределено сменой эпох и продиктовано потребностями практики, в первую очередь медицинской. В период Возрождения интенсивно развиваются естественные науки — астрономия, математика, механика, физика, анатомия. Человечество уже не устраивают схоластические взгляды средневековья о непостижимости существ, созданных Всевышним, и появляется необходи-

мость изучать происходящие в организме процессы. Принято считать 1628 г. датой основания физиологии — открытие английским врачом Уильямом Гарвеем *системы кровообращения*, состоящей из большого и малого круга, образованных сосудами, выходящими из сердца. Это оказалось возможным только в результате разработки и применения принципиально нового метода *живосечения*, или *вивисекции*. В дальнейшем правильность представлений У. Гарвея была подтверждена М. Мальпиги, который описал форменные элементы крови, альвеолы легких и выявил связь артерий с венами посредством капилляров. В последующем физические закономерности все чаще используют для объяснения физиологических механизмов. Итальянец Д. Борелли описывает движение животных на основе законов механики, а движение крови рассматривает с точки зрения законов гидравлики. В 1738 г. английскому ученому С. Хейлсу с помощью прямых измерений удалось установить величину кровяного давления у лошади в разных сосудистых областях, что дало начало развитию значительного раздела физиологии — *гемодинамике*.

Важным шагом в материалистическом понимании физиологических процессов стало сформулированное в XVII в. Р. Декартом понятие о рефлексе. В дальнейшем на основе этих взглядов родилось представление о нервном рефлексе, рефлекторной дуге и роли этих образований во взаимодействии организма со средой обитания. В работах Р. Реомюра и Л. Спалланцани раскрыты химические процессы, лежащие в основе пищеварения. Химические закономерности, объясняющие механизм дыхания, рассматривает А. Лавуазье. В России основоположник отечественной науки М. В. Ломоносов внес значительный вклад в развитие материалистических основ физиологии. Разработанный им *закон сохранения материи и энергии* — один из основных законов термодинамики — является основным принципом современного взгляда на процессы обмена веществ. Идея М. В. Ломоносова об образовании теплоты в самом организме имеет исключительное значение для решения проблем терморегуляции. Несомненен приоритет М. В. Ломоносова в создании трехкомпонентной теории цветного зрения и деятельности вкусового анализатора.

Завершение XVIII в. ознаменовано открытием «животного электричества». Итальянский физик и естествоиспытатель Луиджи Гальвани доказал его существование в тканях животных, т.е. он явился родоначальником *электрофизиологии*, и совместно со своим учеником К. Маттеуччи начал исследовать одно из основных физиологических явлений — *процесс возбуждения*. Эти для своего времени революционные воззрения были восприняты и в России, о чем свидетельствует книга профессора Медико-хирургической академии В. Петрова «Известия о гальвани-воль-

товских опытах». В дальнейшем с развитием методов воздействия электрического тока на возбудимые ткани и регистрации электрических явлений в клетках были заложены основы современных теоретических представлений о природе электрических явлений, сопровождающих процессы возбуждения. Значительная заслуга в этом принадлежит Э. Дюбуа-Реймону, Л. Герману, Э. Пфлюгеру. В дальнейшем Г. Гельмгольцу удалось измерить скорость проведения возбуждения по нерву. Прогресс в этом направлении был обеспечен успехами физической химии: результаты работ Аррениуса, Оствальда, Нерста позволили ученику Дюбуа-Раймона Ю. Бернштейну на основании взглядов своего учителя сформулировать *мембранную теорию биоэлектрических явлений.* Последующее развитие биофизики биоэлектрических явлений связано с 30-ми годами XX в. А. Ходжкин, А. Хаксли и Б. Катц смогли обосновать и экспериментально подтвердить закономерности, лежащие в основе современной теории мембранных процессов.

Исследования основоположника школы немецких физиологов Иоганнеса Мюллера затрагивали широкий круг проблем, включающих в себя вопросы функционирования систем организма: желез внутренней секреции, зрения, слуха, речи, крови и лимфы. Развитие физиологии в середине XIX в. было тесно связано с методическим прогрессом. В 1847 г. К. Людвигом изобретен кимограф, предложен манометр для записи кровяного давления, разработаны кровяные часы для оценки скорости кровотока. В этот же период Э. Мареем разработаны принципы пневмографической регистрации ряда физиологических функций и совместно с К. Людвигом выявлена взаимосвязь между фазами сердечного цикла и колебаниями давления в сосудах.

Параллельно с развитием электрофизиологии значительные результаты в исследовании возбудимых тканей были получены уже в начале XIX в. Основываясь на взглядах Декарта о рефлекторной природе нервных явлений, Ч. Белла и Ф. Мажанди выяснили центростремительную природу дорсальных и центробежное действие вентральных корешков спинного мозга. Это открытие позволило раскрыть структурную организацию соматической рефлекторной дуги. В дальнейшем благодаря работам И. Мюллера и М. Галла была создана *рефлекторная теория.* Важнейшее значение имели труды И. М. Сеченова, в которых были заложены основы изучения процессов работы головного мозга как материального субстрата. В его гениальной книге «Рефлексы головного мозга» дана материалистическая интерпретация такого сложного природного явления, как сознание, описано явление суммации в центральной нервной системе. Исключительно важным для развития физиологии стало открытие И. М. Сеченовым *торможения в центральной нервной системе*, названного «сеченовским торможением». Таким образом, «отец русской физиологии» заложил, а И. П. Павлов про-

должил разработку *физиологии высшей нервной деятельности*. Несомненно, важны исследования И. М. Сеченова в области анализа газов крови, влияния различных ионов на физико-химические процессы, происходящие в организме.

Одновременно с И. М. Сеченовым работали многие русские физиологи. И. Ф. Цион обнаружил центростремительные волокна, идущие от сердца и аорты, обеспечивающие рефлекторную регуляцию их деятельности. Ф. В. Овсянников открыл в продолговатом мозге центр регуляции сосудистого тонуса.

И. М. Сеченовым была создана научная школа, к которой принадлежали известный фармаколог Н. П. Кравков, физиологи Б. В. Вериго, М. Н. Шатерников, А. Ф. Самойлов, И. Р. Тарханов. В. В. Пашутин и А. А. Лихачев предложили наиболее точные методы анализа теплопродукции животного организма, П. А. Спиро открыл сопряженное торможение в антагонистических центрах. Один из наиболее выдающихся учеников И. М. Сеченова — Н. Е. Введенский создал стройную теорию о единстве процессов возбуждения и торможения и открыл явления *оптимума* и *пессимума*.

Идеи И. М. Сеченова были развиты И. П. Павловым. Благодаря экспериментальным исследованиям физиологических механизмов, лежащих в основе психической деятельности и поведенческих реакций, им создано учение о *высшей нервной деятельности животных и человека*. Труды Павлова определили качественно новый этап в развитии физиологии, его научные интересы были исключительно многогранны. Изучение механизмов регуляции кровообращения позволило выявить трофические влияния нервной системы и обосновать дальнейшее развитие этого направления, которое нашло последователей в лице Л. А. Орбели и А. Д. Сперанского. Разработка экспериментально-хирургического подхода позволила И. П. Павлову не только создать заново физиологию пищеварения, но и разработать «физиологическое направление, стремящееся распространить влияние нервной системы на возможно большее количество деятельностей организма», т. е. теоретически обосновать идею *нервизма*. Это качественно новое направление было высоко оценено мировой научной общественностью, и в 1904 г. И. П. Павлову за работы в области физиологии пищеварения была присуждена Нобелевская премия. Изучая функции коры больших полушарий головного мозга, И. П. Павлов пришел к открытию *условного рефлекса*, которое легло в основу исследования процессов поведения животных и психики человека. Им определены закономерности формирования и торможения условных рефлексов, установлены типы нервной деятельности, разработана теория сна и гипноза с участием в этом процессе коры больших полушарий, сформулировано учение о двух сигнальных системах и многое другое. Пожалуй, нет направления, в котором бы ни бы-

ли заложены плодотворные идеи «старейшины физиологов мира». Учениками И. П. Павлова являются С. П. Бабкин, Л. А. Орбели, К. М. Быков, Г. П. Зеленый, Д. С. Фурсиков, А. Д. Сперанский, И. П. Разенков, Н. А. Рожанский, П. С. Купалов, Н. И. Красногорский, Г. В. Фольборт, А. Г. Иванов-Смоленский, П. К. Анохин, А. Э. Асратян, Д. А. Бирюков и многие другие.

Учение о рефлекторной природе нервной деятельности развил Ч. Шеррингтон, установивший принципы интегративной деятельности мозга, разработавший представления о рецептивных полях и функциональном разделении рецепторов на экстеро-, интеро- и проприорецепторы. Анализ процессов координации спинальных рефлексов позволил ему предложить принцип *общего пути* при реализации функций нервной системы. Эти представления в дальнейшем были подтверждены и расширены с позиций мембранных механизмов синаптической передачи Дж. Эклсом.

Клод Бернар, будучи современником И. М. Сеченова, стал родоначальником теории о постоянстве внутренней среды организма. Наблюдая изменение углеводного обмена после укола в определенный участок продолговатого мозга («сахарный укол»), К. Бернар сделал предпосылки к созданию новой отрасли физиологии — *экспериментальной патологии*. Расширяя идеи К. Бернара, У. Кеннон создает учение о *гомеостазе* — фундаментальном для живых объектов процессе, заключающемся в способности организма сохранять и активно поддерживать стабильность функционирования различных его систем даже в условиях, когда эта стабильность может быть нарушена внешними воздействиями. В результате поддерживается динамическое постоянство внутренней среды и обеспечивается устойчивость основных физиологических функций организма.

В. М. Бехтерев установил роль подкорковых структур в формировании эмоциональных и двигательных реакций. А. А. Ухтомский, ученик Н. Е. Введенского, предложил идею о *доминанте* — ведущем принципе работы головного мозга. К. М. Быков в своем исследовании кортико-висцеральных взаимоотношений убедительно доказал влияние коры больших полушарий на работу внутренних органов и возможность их регуляции в результате включения условно-рефлекторных механизмов. В последующем благодаря исследованиям В. Н. Черниговского была разработана принципиально новая ветвь физиологии — *интерорецепция*.

В исследовании вегетативной нервной системы, несомненно, ведущую роль играли отечественные ученые. Л. А. Орбели и его ученики А. Г. Гинецинский и А. В. Тонких создали учение об адаптационно-трофическом влиянии симпатической нервной системы, которое в дальнейшем развил В. А. Говырин. Вместе с этим рассмотрение данной проблемы позволило Л. А. Орбели сформу-

лировать принципиально новое направление в физиологии — *эволюционную физиологию*.

Существенно расширили представления о деятельности висцеральных органов работы учеников И. П. Павлова. В. В. Савич, Г. В. Фальборт, И. П. Разенков продолжили изучение секреторной, моторной и экскреторной функций желудочно-кишечного тракта. А. М. Уголевым разработана и обоснована принципиально новая концепция о мембранном, или пристеночном, пищеварении. Значительно расширили представление о роли центральной нервной системы работы Н. П. Бехтеревой по изучению корково-подкорковых отношений, М. Н. Ливанова — по изучению механизмов памяти, П. Г. Костюка и А. И. Ройтбака — по исследованию функции внутрицентральных межнейронных и нейрон-глиальных отношений, Э. А. Асратяна — по изучению механизмов компенсации нарушенных функций нервной системы. Теория П. К. Анохина о функциональных системах явилась существенным вкладом в решение проблемы регуляции функций нервной системы.

Развитие физиологии сельскохозяйственных животных в России как науки. На первых этапах своего развития общая физиология занималась вопросами жизнедеятельности человека и животных. Как частная самостоятельная ветвь физиология сельскохозяйственных животных начала формироваться в связи с открытием ветеринарных учебных заведений и изданием специальных учебников. В 1735 г. в России была открыта первая ветеринарная школа подготовки специалистов для лечения животных. В дальнейшем была создана сеть средних скотоводческих училищ, в которых преподавались ветеринарные дисциплины. В 1805—1806 гг. на медицинских факультетах Московского, Виленского, Харьковского и Казанского университетов было введено преподавание ветеринарных дисциплин с целью подготовки врачей двойного профиля — медицинского и ветеринарного. И хотя это начинание не получило должного развития, однако организация кафедр ветеринарного дела способствовала глубокому научному развитию ветеринарии и методов ее преподавания.

Первое в России высшее учебное заведение по подготовке ветеринарных врачей было открыто в 1807 г. при Санкт-Петербургской медико-хирургической академии, преобразованное в 1860 г. в Ветеринарный институт. Курс физиологии здесь читали крупнейшие отечественные физиологи — Г. М. Прозоров, И. П. Павлов, И. Ф. Цион, И. Р. Тарханов, Ф. Н. Заварыкин. За 75 лет отделением, а затем институтом при академии было подготовлено более 1000 ветеринарных врачей и высокопрофессиональных преподавательских кадров. В дальнейшем ветеринарные отделения были созданы при Московской медико-хирургической академии (1808) и Виленском университете (1818), а также открыты четыре ветеринарных института: Юрьевский (1840), Харьковский (1851), Казанский (1873) и Варшавский (1889).

После Первой мировой войны, Октябрьской революции и Гражданской войны в России сложилась крайне тяжелая ситуация в животноводстве. Интересы развития сельского хозяйства, борьбы с эпизоотиями, падежом животных потребовали подготовки ветеринарных кадров, и в 20-х годах началась организация сети крупных сельскохозяйственных, ветеринарных и зоотехнических институтов, в которых преподавалась физиология. Если до 1917 г. в России было всего четыре ветеринарных института, то после они были созданы в крупных городах Российской Федерации и союзных республик. Наряду с подготовкой ветеринарных врачей и специалистов-животноводов в институтах проводились научные исследования. Позднее были организованы научно-исследовательские институты физиологии и биохимии сельскохозяйственных животных, отделы или лаборатории физиологии при сельскохозяйственных научно-исследовательских институтах. В 1960 г. был основан Всесоюзный НИИ физиологии, биохимии и питания сельскохозяйственных животных, ставший ведущим в разработке основ сельскохозяйственной физиологии.

Первый учебник по физиологии сельскохозяйственных животных был написан А. В. Леонтовичем (1916). Широкую известность получили учебники К. Р. Викторова (1930), Г. И. Азимова, Д. Я. Криницина и Н. Ф. Попова (1958); учебники под редакцией Н. У. Базановой (1967), А. П. Костина, Ф. А. Мещерякова, А. А. Сысоева (1974), А. Н. Голикова и Г. В. Паршутина (1980), В. И. Георгиевского (1990), А. Н. Голикова (1991), а также ряд атласов и учебных практикумов по физиологии животных.

Труды ученых России значительно расширили представление о физиологических процессах, протекающих в организме животных. Выполнены важные в теоретическом и практическом отношении исследования по физиологии нервной системы и высшей нервной деятельности, по определению типов высшей нервной деятельности у лошадей, крупного рогатого скота и свиней (Г. П. Зеленый, Н. Ф. Попов, А. А. Кудрявцев, А. Н. Голиков, Э. П. Кокорина). Одним из основных направлений физиологии сельскохозяйственных животных было изучение процессов пищеварения. В результате многочисленных исследований выяснены закономерности секреторной и моторной деятельности органов пищеварения у лошадей, крупного и мелкого рогатого скота, свиней, птицы, пушных зверей и северных оленей (Н. У. Базанова, В. А. Берестов, П. Ф. Жеребцов, Г. П. Зеленый, Д. Я. Криницин, А. А. Кудрявцев, Н. Ф. Курилов, С. С. Полтырев, Н. Ф. Попов, А. Д. Синещеков, И. П. Салмин, А. Н. Чередкова и др.).

Значительные успехи были достигнуты при изучении обмена веществ у животных как в целостном организме, так и в отдельных органах (А. А. Алиев, А. А. Кудрявцев, В. Ф. Лысов, А. Д. Синещеков, П. Ф. Солдатенков, С. В. Стояновский и др.). Фундаментальные исследования проведены в области изучения минерально-

го обмена у животных В. И. Георгиевским, Б. Д. Кальницким, В. В. Ковальским, Р. Н. Одынец. Данные изучения физиологии пищеварения и обмена веществ легли в основу научных рекомендаций по рациональному кормлению сельскохозяйственных животных. Современные данные об обмене веществ и терморегуляции послужили основой для разработки вопросов адаптации и акклиматизации сельскохозяйственных животных к экстремальным условиям высокогорья, аридных и тундровых зон и способствовало развитию животноводства в условиях Крайнего Севера и Средней Азии (Н. Е. Кочанов, М. П. Рощевский.). Ряд ученых (И. М. Завадовский, И. И. Иванов, А. В. Квасницкий, А. И. Лопырин, А. А. Сысоев и др.) посвятили свою научную деятельность изучению физиологии репродуктивной системы животных, искусственному осеменению и трансплантации эмбрионов. Значительное внимание уделено физиологии лактации коров (Г. И. Азимов, И. А. Барышников, И. И. Грачев, К. Д. Десюмбин, Э. П. Кокорина, А. Г. Тараненко, Г. Б. Тверской и др.). Были установлены основные закономерности лактогенеза и лактопоэза, изучены регуляторные механизмы молоковыведения, разработаны физиологические основы машинного доения. Большое значение для физиологии и патологии имели работы по гематологии сельскохозяйственных животных, на основе которых были составлены первые гематологические атласы (Н. П. Рухлядьев, В. Н. Никитин, А. А. Кудрявцев, А. Н. Новик). Глубокие исследования проводились в области эндокринологии сельскохозяйственных животных и физиологии иммунной системы (В. А. Галочкин, А. С. Кайрис, Х. Х. Аинсон, В. П. Радченков, Г. А. Цахаев и др.).

Таким образом, накопление фактического материала по физиологии сельскохозяйственных животных и его обобщение позволили сформулировать целый ряд положений, имеющих не только прикладное, но и фундаментальное значение. Можно с уверенностью сказать, что физиология сельскохозяйственных животных является одним из лидирующих направлений физиологической науки.

Глава 1
РЕГУЛЯЦИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ

●

1.1. ПОНЯТИЕ О ГОМЕОСТАЗЕ

Окружающая среда и организм. Любой организм — одноклеточный или многоклеточный — обитает в среде, воздушной или водной, и отделен от нее тонким покровом. Понятие «среда» означает воздух, воду, пищу, свет и многое другое. Внешние условия изменчивы, они зависят от времени года и суток, солнечной активности, климатических и метеорологических условий, от взаимоотношения с другими животными и многих других факторов. Для домашних животных среда обитания во многом формируется благодаря деятельности человека и определяется условиями кормления и содержания.

Организм является открытой системой, т. е. он получает из окружающей среды все необходимое для жизни и постоянно выделяет во внешнюю среду продукты своей жизнедеятельности. Прекращение обмена с окружающей средой неминуемо приводит к смерти. Поэтому одной из основных функций организма, т. е. проявлением жизнедеятельности, является обмен веществ и энергии. Эта функция включает в себя два взаимопроникающих процесса — ассимиляцию и диссимиляцию.

А с с и м и л я ц и я — это усвоение поступающих в организм веществ, синтез из них новых сложных органических соединений, свойственных данному индивидууму, образование живой массы. Одновременно создается запас энергии, необходимой организму для его жизненных проявлений. Д и с с и м и л я ц и я — это разрушение живой материи и выделение освободившейся при этом энергии.

Процессы ассимиляции и диссимиляции могут быть уравновешенными, или сбалансированными, но в некоторые периоды жизни один из них может преобладать над другим. Так, в период роста организма или во время беременности процессы ассимиляции преобладают над процессами диссимиляции, происходит накопление веществ и массы тела, а в старом организме преобладают процессы диссимиляции, распада.

С обменом веществ связаны и другие функции организма. Р а з д р а ж и м о с т ь (возбудимость) — способность организма отвечать на различные изменения окружающей среды или состояния собственных органов и тканей. Ответ на раздражение позво-

ляет либо предупредить нежелательные воздействия, отстраниться от них, либо изменить какие-то свои процессы адекватно воздействиям. Если нежелательные процессы уже возникли, то благодаря регуляторным механизмам они могут быть преодолены или компенсированы.

Размножение — свойство самовоспроизведения, т. е. рождение потомства, сходного в основных чертах с родителями, одна из основных функций организма, отличающая его от неживой природы и направленная на сохранение вида, популяции.

Рост, развитие, старение — возрастные процессы становления взрослого организма, совершенствования его строения и регуляторных возможностей, а затем постепенного снижения активности всех функций, приводящие к естественной смерти индивидуума.

Реализация жизненных функций организма осуществляется системами органов пищеварения, кровообращения, дыхания, выделения, движения, размножения.

Внутренняя среда и гомеостаз. Внешняя среда — это все, что окружает животное. В середине XIX в. знаменитый французский физиолог Клод Бернар впервые сформулировал понятие о внутренней среде организма. Суть его концепции состояла в том, что клетки тканей и органов не соприкасаются с окружающей средой, а находятся в особой среде, включающей в себя циркулирующие в организме жидкости — кровь, тканевую жидкость и лимфу. Строго говоря, под внутренней средой следует понимать только тканевую, или интерстициальную, жидкость, так как клетки тканей соприкасаются только с ней. Но тканевая жидкость образуется из крови и оттекает от органов по кровеносным и лимфатическим сосудам. Поэтому обобщенно к внутренней среде относят все три жидкости — кровь, тканевую жидкость и лимфу.

Чтобы понять соотношение между названными жидкостями обратимся к рис. 1.1. Кровь движется в замкнутых кровеносных сосудах, не омывая клетки ткани. В капиллярной части сосудистого русла происходит фильтрация, или выпотевание, жидкой части крови — плазмы через стенки сосудов. Форменные элементы крови и макромолекулы (белки) не могут пройти через стенки сосудов и остаются в крови. Фильтрат крови, вышедшей за пределы кровеносных капилляров, называется тканевой, или интерстициальной, жидкостью.

Тканевая жидкость омывает клетки тканей и является для них как бы внешней средой. Из тканевой жидкости клетки поглощают все, что им необходимо, — кислород, питательные и минеральные вещества, витамины, гормоны, а выделяют в нее продукты своей жизнедеятельности. Обмен веществ осуществляется между клеткой и тканевой жидкостью через клеточные мембраны.

В результате жизнедеятельности клеток состав тканевой жидкости изменяется: уменьшается содержание кислорода и пита-

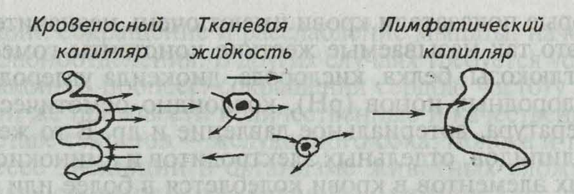


Рис. 1.1. Внутренняя среда организма. Схема образования тканевой жидкости и лимфы

тельных веществ, а увеличивается количество продуктов обмена, появляются новые сложные вещества, синтезированные в клетках (белки, липиды, гормоны и др.).

Отток тканевой жидкости осуществляется двумя путями. Часть тканевой жидкости всасывается обратно в кровеносные сосуды, а другая часть — в лимфатические капилляры. Та тканевая жидкость, которая всасывается в лимфатические сосуды, называется лимфой. Лимфа, образующаяся из тканевой жидкости, непрерывно движется по лимфатическим сосудам, поступая в переднюю полую вену, смешивается с венозной кровью.

Клод Бернар пришел также к мысли о том, что клетки и ткани организма могут нормально существовать только в строго определенных условиях. Те изменения внешней среды, которые человек и животные переносят довольно легко, губительны для отдельно взятых клеток, тканей или органов.

Например, в средней полосе России перепады летней и зимней температур воздуха составляют более 60 °С, но жизнь продолжается и в знойной пустыне (при плюс 60 °С), и в Антарктиде (при минус 80 °С). Однако изолированные клетки выдерживают температурные колебания только в пределах нескольких градусов, суточные колебания температуры крови около 1 °С, а при заболеваниях возможны отклонения от нормы на 4...5 °С.

Другой пример. Если животное в течение 2...3 сут не получает корм, то состав его крови мало отличается от крови сытого животного, несмотря на то, что из внешней среды питательные вещества не поступают. Значит, существуют какие-то механизмы, сглаживающие влияние внешней среды и направленные на сохранение постоянства внутренней среды организма.

Концепция Клода Бернара о внутренней среде организма была развита и дополнена американским физиологом Уолтером Кенноном (1926) и в настоящее время известна как учение о гомеостазе. Г о м е о с т а з (греч. homeo — постоянный + stasis — стояние, неподвижность) — это постоянство химического состава и физико-химических свойств внутренней среды организма. В более широком смысле гомеостаз включает и механизмы, обеспечивающие постоянные параметры внутренней среды, которые принято называть гомеостатическими.

Некоторые показатели крови имеют очень незначительные колебания, это так называемые жесткие константы гомеостаза: содержание глюкозы, белка, кислорода, диоксида углерода, концентрация водородных ионов (pH), коллоидно-осмотическое давление, температура, артериальное давление и др. В то же время содержание липидов, отдельных электролитов и аминокислот, число форменных элементов в крови колеблется в более или менее широких диапазонах, но также является объектом регуляции — это менее жесткие константы организма.

Гомеостатические показатели относительны и динамичны. Даже те, которые мы относим к жестким и строго контролируемым, могут изменяться в зависимости от возраста и физиологического состояния животного. Так, у коров содержание глюкозы в крови поддерживается в пределах 40...60 мг на 100 мл крови, а у телят первого месяца жизни — 80...120 мг. Поэтому тот уровень глюкозы, который является нормальным для коровы, смертелен для теленка. Существенно изменяются гомеостатические показатели при физической нагрузке, во время беременности, в период лактации.

Таким образом, гомеостаз — это не нечто застывшее, а динамическое свойство организма, оптимально обеспечивающее меняющиеся потребности его органов, тканей и клеток.

Небольшие отклонения гомеостатических показателей наблюдаются часто, они кратковременные и быстро возвращаются в свои нормальные границы. Длительные же и существенные изменения приводят к ослаблению или расстройству регуляторных механизмов и развитию патологических процессов. И наоборот, нарушение регуляторных систем может привести к резким сдвигам гомеостаза.

1.2. ГУМОРАЛЬНЫЕ И НЕРВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ

Физиологической регуляцией называется активное изменение функций организма или его поведения, направленное на обеспечение оптимальных условий жизнедеятельности, сохранение гомеостаза в меняющихся условиях окружающей среды. Например, в состоянии покоя артериальное давление поддерживается на определенном уровне. При физической нагрузке благодаря регуляторным механизмам оно повышается и тем самым обеспечивает полноценное функционирование мышечной системы в данных условиях, а после прекращения работы оно понижается до прежнего значения. Таким образом, регуляция органов кровообращения обеспечивает оптимальную величину артериального давления и в покое, и при нагрузке.

Регуляция функций может выражаться в виде различных проявлений. Иногда необходимо включение или выключение какой-

либо функции: сокращение и расслабление мышцы, начало и прекращение слюноотделения. В других случаях требуется усилить или ослабить какой-то процесс: сокращения сердца, частоту и глубину дыхания или же произвести количественные и качественные изменения в составе секретов — желудочного сока, молока и т. п.

В процессе эволюции в организме животных сложились две регуляторные системы — гуморальная (химическая) и нервная (рефлекторная).

Гуморальная регуляция (лат. humor — жидкость) осуществляется за счет биологически активных веществ, которые имеются в организме и оказывают влияние через кровь на ткани и органы.

В регуляции функций участвуют следующие гуморальные вещества.

1. *Электролиты.* Ионы натрия, калия, кальция, магния, хлора ответственны за возникновение и проведение электрических импульсов в биологических мембранах (биотоки). Растворенные в крови минеральные соли создают осмотическое давление, определяют кислотно-щелочные свойства крови, от величины которых зависят многие процессы в организме.

2. *Конечные и промежуточные продукты обмена веществ* — диоксид углерода, глюкоза, мочевина и др. Так, например, диоксид углерода является важнейшим стимулятором дыхательного центра, а от уровня глюкозы в крови зависит деятельность многих желез внутренней секреции и других органов.

3. *Гормоны* — биологически активные вещества, образующиеся в эндокринных железах и клетках.

4. *Нервные медиаторы* — вещества, образующиеся в нервных окончаниях и передающие возбуждение от нерва на мышцу или железу.

5. *Цитомедины* — вещества, образующиеся в различных клетках и несущие информацию для других клеток.

Гуморальная регуляция — более древний способ регуляции у растений, одноклеточных и многоклеточных животных. У высших животных гуморальная регуляция не утратила своего значения.

В связи с усложнением строения организмов гуморальной регуляции оказалось недостаточно для быстрых изменений жизненных реакций, их корреляции и взаимодействия в условиях меняющейся окружающей среды. На определенном этапе развития животного организма появилась нервная система, которая обеспечила быструю и направленную передачу сигналов в виде нервных импульсов (биотоков) к определенным органам-адресатам, в то время как гуморальная регуляция неспецифична, так как гуморальные раздражители, циркулируя в крови, оказывают воздействие на любые чувствительные к ним ткани (например, инсулин — гормон поджелудочной железы — участвует в 22 реакциях, а адреналин — гормон надпочечников — влияет почти на все функции организма).

Нервная регуляция. Нервная система состоит из центрального и периферического отделов. Центральная нервная система — это головной и спинной мозг, где расположены нервные клетки (нейроны), объединенные в нервные центры. Периферическая нервная система — это отростки нейронов, формирующие нервы и пронизывающие все тело животного.

По функциям нервная система подразделяется на соматическую и вегетативную. *Соматическая нервная система* иннервирует поперечнополосатые мышцы и обеспечивает движение животного, поэтому называется также анимальной («животной») или двигательной нервной системой. *Вегетативная нервная система* иннервирует внутренние органы и регулирует системы органов пищеварения, кровообращения, дыхания, выделения, размножения и обмен веществ. Эти функции имеются и у растений, а слово «вегетативный» означает «растительный».

Как соматическая, так и вегетативная нервная система имеет нервные центры в головном и спинном мозге и периферические нервы, через которые осуществляется двусторонняя связь нервной системы с органами.

Основной формой деятельности нервной системы является рефлекс. Рефлекс — это ответная реакция организма на раздражение из внешней или внутренней среды при участии нервной системы. Например, отдергивание руки от горячего предмета (двигательный рефлекс) или выделение желчи из желчного пузыря (вегетативный рефлекс).

Любой рефлекс осуществляется при участии определенных морфологических структур, которые составляют рефлекторную дугу. Рефлекторная дуга — это путь, по которому проходит возбуждение от места раздражения через центральную нервную систему к исполнительному органу.

Рефлекторная дуга (рис. 1.2) состоит из следующих звеньев:

рецепторы — чувствительные нервные окончания, воспринимающие раздражения. Под воздействием раздражителя в рецепторах возникает потенциал действия (биоток);

центростремительный, или *афферентный*, *нерв*, по которому возбуждение (потенциал действия) передается в центральную нервную систему;



Рис. 1.2. Схема рефлекторной дуги:

1 — рецепторы, или чувствительные нервные окончания; *2* — центростремительный, или афферентный, нерв; *3* — нервный центр; *4* — центробежный, или эфферентный, нерв; *5* — эффектор, или исполнительный орган

нервный центр — совокупность нейронов, перерабатывающих полученную от рецепторов информацию и подготавливающих команду для исполнительных органов;

центробежный, или *эфферентный, нерв*, по которому нервный импульс передается исполнительным органам;

эффектор, или исполнительный орган.

1.3. ЕДИНСТВО НЕРВНОЙ И ГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

В организме высших животных и человека в результате длительной эволюции сложилась единая нейрогуморальная система регуляции функций. Деление этой системы на нервную и гуморальную условное с целью анализа сложнейших процессов, управляющих организмом.

Ведущую роль в регуляторных реакциях играет нервная система и ее высший отдел — кора больших полушарий головного мозга. От многочисленных рецепторов, находящихся во всех органах и тканях, в нее поступает как в главный диспетчерский центр информация об окружающей среде, о внутреннем состоянии организма, всех изменениях в работе органов и систем, об изменениях в составе крови и тканевой жидкости.

Гуморальные агенты могут включаться в рефлекторные дуги как самостоятельные звенья. Такой способностью, например, обладают гормоны. Допустим, в крови животного возрос уровень глюкозы. Это вызывает возбуждение рецепторов сосудов (хеморецепторов), информация поступает в гипоталамус — отдел промежуточного мозга и в кору больших полушарий. После оценки ситуации из гипоталамуса возбуждение передается в островковый аппарат поджелудочной железы, где вырабатывается гормон инсулин. Инсулин выделяется в кровь, действует на клеточные мембраны и снижает содержание глюкозы в крови до обычного уровня. Таким образом, гормон включился в эфферентную часть рефлекторной дуги.

Однако единство нервной и гуморальной регуляции этим не ограничивается. Известно, что нервные клетки (нейроны) обладают двумя функциями: генерированием биотоков и передачей их на другие клетки, выработкой биологически активных веществ.

О том, что в нервных окончаниях выделяются химические вещества — медиаторы, было известно еще в 20-х годах XX в. Медиаторы являются химическими посредниками между эфферентными нервами и органами. Нервные окончания никогда не проникают внутрь другой клетки, а заканчиваются на небольшом расстоянии от мембраны иннервируемой клетки. Место контакта нервного окончания с другой клеткой — нервной, мышечной или секреторной — называется с и н а п с о м (рис. 1.3).

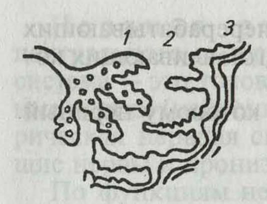


Рис. 1.3. Схема строения синапса:

1 — окончание аксона с пузырьками медиатора; *2* — синаптическая щель; *3* — часть мембраны клетки, на которую переходит возбуждение

Синапс состоит из трех элементов: пресинаптической мембраны (часть нервного окончания), постсинаптической мембраны (часть мембраны другой клетки) и синаптической щели (пространство между пре- и постсинаптической мембранами). Передача возбуждения с нерва на орган (клетку) заключается в том, что под влиянием нервного импульса из пресинаптической мембраны выделяется медиатор, который является химическим раздражителем для постсинаптической мембраны. В результате в ней возникает возбуждение, распространяющееся по всей клетке. Самыми распространенными медиаторами являются ацетилхолин, норадреналин, адреналин и др.

Помимо медиаторов нейроны головного мозга вырабатывают гормоны — нейропептиды. Таковы, например, гормоны гипоталамуса. Их называют рилизинг-факторами. Эти гормоны стимулируют или угнетают образование гормонов в передней доле гипофиза, которые, в свою очередь, регулируют деятельность других желез внутренней секреции. Некоторые гормоны гипоталамуса поступают в заднюю долю гипофиза уже в «готовом виде», а затем уже из гипофиза в кровь.

Таким образом, единство нервной и гуморальной регуляции осуществляется на уровне не только нервных окончаний, но и на более высоком уровне — гипоталамо-гипофизарной системы. Регуляция всех жизненных процессов осуществляется единой нейрогуморальной системой, в которой ведущее значение играет центральная нервная система и ее высший отдел — кора больших полушарий.

На более простых уровнях организации живой материи — молекулярном, внутриклеточном, тканевом — большую роль играет химическая регуляция. Чем сложнее биологическая система, тем большее значение приобретает нервная регуляция, которая объединяет органы и ткани в различные системы, осуществляя функционирование организма во внешней среде как единого целого.

1.4. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ

При изменении состояния организма, отличающегося от нормы или приближающегося к предельным границам гомеостаза, развивается деятельность, возвращающая организм в обычный

режим. Такой механизм называется отрицательной обратной связью. Например, при колебаниях уровня глюкозы в крови выше или ниже нормы изменяется работа почек, кишечника, желез внутренней секреции, что приводит к сглаживанию этих колебаний и сохранению постоянного содержания глюкозы в крови. По принципу отрицательной обратной связи регулируются температура тела, артериальное давление, секреция многих эндокринных желез и другие функции организма.

Наряду с отрицательной возможна и положительная обратная связь. В этом случае процесс, уже начавшийся в организме, сам себя усиливает. Так, после приема пищи начинается выделение желчи в просвет кишечника. В состав желчи входят желчные кислоты, которые синтезируются в печени. Попав в кишечник, желчные кислоты объединяются с жирными кислотами, всасываются в кровь и освобождаются от них. Но, оказавшись в крови, желчные кислоты усиливают синтез и выделение желчи в кишечник. Таким образом, сама желчь является желчегонным средством.

Обратная связь — положительная и отрицательная — улавливает и компенсирует те отклонения, которые уже возникли в организме, или произошло рассогласование между физиологическими параметрами, свойственными данному организму, и фактическими их значениями. Пользуясь терминами кибернетики — науки об управлении и автоматическом регулировании систем, обратная связь функционирует на выходе системы, по сути, это — восстановление измененных свойств организма.

Между тем в организме имеются регуляторные механизмы, способные предотвратить какие-либо нежелательные отклонения. Но для этого следует уловить сигнал «тревоги», раздражения, превышающий допустимое значение. Что делает собака, лизнув горчицу (так отучают иногда собак брать корм из чужих рук)? Выплевывает корм, у нее усиливается слюноотделение, она пытается очистить рот лапой. В этом случае вкусовые рецепторы вовремя отреагировали на поступившую информацию и осуществился ряд реакций, не допустивших попадание несвойственной собаке пищи (горчицы) в желудок. Такой принцип регуляции называется регуляцией «на входе» системы или регуляцией «по возмущению» сигнала.

Оба принципа регуляции — на входе и на выходе — обычно проявляются во взаимодействии и имеют либо защитный, либо компенсаторный характер. В качестве примера рассмотрим механизмы управления теплорегуляцией. В зимнее время в самые лютые морозы температура крови и внутренних органов у животных остается такой же, как летом, — около 38...40 °С. Перепад же температур с окружающим воздухом оказывается почти 100 °С. Каким образом достигается температурный гомеостаз? Вначале реагируют на низкую температуру наружного воздуха кожные рецепторы

(терморецепторы) и запускают компенсаторные реакции, которые увеличивают образование теплоты в организме и ограничивают ее отдачу в пространство. Это регуляция «по возмущению», т. е. на входе системы. Если эти механизмы не удерживают температуры тела в нормальных границах и температура крови начнет снижаться, то терморегуляция будет осуществляться по принципу отрицательной обратной связи: снижение температуры крови приведет к возбуждению терморецепторов кровеносных сосудов и это вызовет дополнительные реакции, также направленные на сохранение постоянной температуры тела (усиление обмена веществ, мышечная дрожь, ограничение теплоотдачи).

Итак, для любой регуляторной реакции необходимо:

1. Наличие в тканях и органах «датчиков», реагирующих либо на внешние сигналы (из окружающей среды), либо на изменения гомеостатических параметров организма. Такими датчиками являются р е ц е п т о р ы — чувствительные нервные окончания.

Под рецепторами также понимают особые молекулы, встроенные в биологические мембраны и обладающие избирательной чувствительностью к определенным химическим веществам, например к медиаторам или гормонам. Клеточные рецепторы передают информацию внутрь клеток.

2. Наличие механизма «сличения», или сопоставления полученной от рецепторов информации и тех гомеостатических показателей, которые свойственны, запрограммированы данному организму. За эти процессы отвечает центральная нервная система.

3. Наличие механизмов, предотвращающих изменения гомеостаза или возвращающих их в физиологические границы. Это функция различных систем организма: пищеварения, кровообращения, дыхания, выделения, движения и др.

Глава 2
ФИЗИОЛОГИЯ ВОЗБУДИМЫХ ТКАНЕЙ

●

Органы и ткани позвоночных животных состоят из множества специализированных клеток. В процессе жизнедеятельности клетки непрерывно подвергаются различного типа воздействиям (механическим, химическим, электрическим и т. д.) как со стороны окружающих их клеток, так и непосредственно из внешней среды. В ответ на эти воздействия клетки реагируют изменением характера или интенсивности протекающих в них процессов: обмена веществ, роста и дифференцировки. Способность клеток к такой реакции получила название р а з д р а ж и м о с т и. Проявление раздражимости клеток возможно в различной форме. В одних случаях оно может быть обнаружено визуально (изменение размера мышечных клеток при сокращении мышцы), в других для регистрации требуются достаточно сложные приборы (изменение концентрации неорганических ионов или высокомолекулярных биологически активных веществ в различных участках клетки).

Большой экспериментальный материал, полученный физиологами в конце XIX и в начале XX в. в опытах по изучению раздражимости различных тканей в животных организмах позволил сделать чрезвычайно важное заключение о том, что в многоклеточных организмах имеются специализированные ткани — нервная и мышечная, обеспечивающие регулирование и координацию работы всего организма. Одна из главных отличительных особенностей их в том, что активное состояние ткани, получившее название *возбуждения*, может быстро и на достаточно большое расстояние распространяться от места его возникновения. Свойство нервной и мышечной тканей отвечать на раздражение распространяющимися импульсами возбуждения и переходить в активное состояние было классифицировано как в о з б у д и м о с т ь. Возбудимые ткани могут находиться в трех состояниях: физиологического покоя, возбуждения и торможения. *Физиологический покой* — неактивное состояние ткани , когда на нее не действуют раздражители, однако в самой ткани в данное время совершаются обменные процессы. *Торможение* — активное состояние ткани, возникающее под влиянием раздражителя, характеризующееся угнетением или прекращением функции (уменьшение метаболизма, роста, возбу-

димости по отношению к раздражителям). Структурные элементы возбудимых тканей определенным образом связаны между собой и получили название нервной и мышечной системы. В свою очередь, в организме эти две возбудимые системы находятся в тесном структурном и функциональном взаимодействии, которое также получило название нервно-мышечной системы.

2.1. ФИЗИОЛОГИЯ ПРОЦЕССОВ ВОЗБУЖДЕНИЯ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

2.1.1. СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕРВНЫХ КЛЕТОК И ВОЛОКОН

Для лучшего понимания механизмов процесса возбуждения в нервных структурах кратко остановимся на их строении.

Нервную систему высших организмов делят на соматическую и автономную. Соматическая участвует в регуляции функционирования внешних покровов и скелетных мышц животных, автономная — в регуляции функций внутренних органов. Оба типа нервной системы имеют центральный и периферические отделы. В центральный отдел входят спинной и головной мозг.

Периферический отдел включает н е й р о н ы, сгруппированные в особые образования — ганглии, или же отдельные нейроны, находящиеся вблизи различных структур организма, регуляцию функций которых они осуществляют (см. гл. 12). Как показали многочисленные морфологические исследования, нейроны из различных отделов нервной системы животных могут быть разнообразной формы и размеров. Вместе с тем в строении нейронов можно выделить общие черты. Нейрон состоит из тела (*сомы*), в котором находится клеточное ядро, и отростков (рис. 2.1). Отростки получили название дендритов и аксонов. *Дендриты* подводят к соме возникающее в их разветвлениях возбуждение. *Аксоны*, наоборот, передают от нейрона возбуждение через свои разветвления к другим клеткам. Следует отметить, что название отростков нейрона первоначально дано морфологами на основании предположений о том, что короткие и сильно ветвящиеся отростки, напоминающие по форме ветвление дерева (отсюда и название дендрит), подводят к нейрону возбуждающие сигналы, а длинные маловетвящиеся отростки отводят от сомы нейрона возбуждение. Однако последующие нейроморфологические и нейрофизиологические исследования показали, что по этим критериям невозможно определить функциональное назначение отростков нейрона, поскольку существуют значительные вариации как в степени ветвления, так и длины аксонов и дендритов. Размеры (диаметр) сомы нейронов у сельскохозяйственных животных варьируют от 5 до 100 мкм, а диаметр аксонов и дендритов — в пределах 0,3...25 мкм.

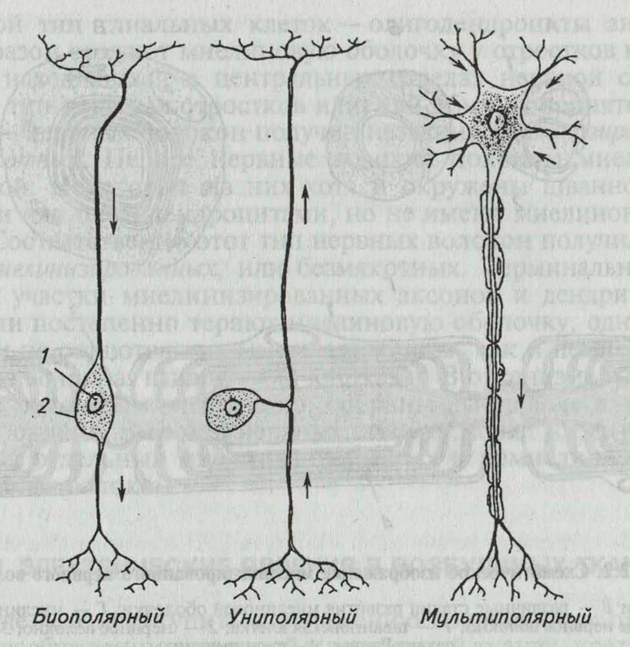


Рис. 2.1. Различные типы нервных клеток:

1 — ядро; *2* — сома клетки; *стрелками* показано направление распространения возбуждения в нервных волокнах

В то же время отростки нервных клеток (аксоны и дендриты), например иннервирующие нижнюю конечность у коровы или лошади, могут быть длиной более 1 м.

Нейроны по количеству отростков, отходящих от сомы, можно разделить на три группы (см. рис. 2.1): униполярные нейроны с одним отростком; биполярные — с двумя отростками; мультиполярные, имеющие более двух отростков и чаще всего встречающиеся у позвоночных животных. Нейроны, как и клетки других типов, снаружи покрыты *плазматической мембраной*. Она отделяет цитоплазму клетки от внеклеточной жидкости и выполняет ключевую роль в процессе возбуждения нейрона. Цитоплазма нейрона помимо ядра содержит аппарат Гольджи, систему микротрубочек, нейрофибриллы, митохондрии, рибосомы. С помощью своих отростков нервные клетки контактируют друг с другом, а также с другими типами клеток в организме животного, образуя сложные сплетения.

Контакты между клетками имеют специальное строение и называются с и н а п с а м и. У позвоночных животных обнаружены различные типы синапсов, различающиеся по структуре и функции. Наиболее часто встречаются так называемые химические

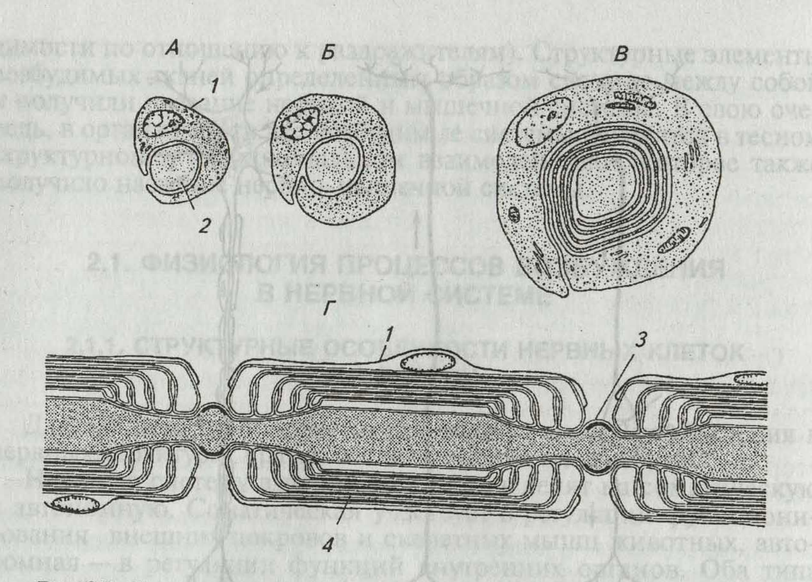


Рис. 2.2. Схематическое изображение миелинизированного нервного волокна:

А, *Б* и *В* — различные стадии развития миелиновой оболочки; *Г* — миелинизированное нервное волокно; *1* — шванновская клетка; *2* — нервное волокно; *3* — перехват Ранвье; *4* — слои миелина

синапсы, в которых передача сигнала осуществляется с помощью специального химического вещества-передатчика — медиатора. К телу нейронов и их отросткам тесно прилегают глиальные клетки (астроциты, олигодендроциты, шванновские клетки и др.). Число глиальных клеток в организме животного превышает количество нейронов более чем в 10 раз. Среди их предполагаемых функций достаточно хорошо изучена функция, связанная с образованием миелиновой оболочки вокруг отростков нейронов.

В морфологических исследованиях с использованием электронного микроскопа было убедительно продемонстрировано, что в периферических нервных окончаниях во время эмбрионального и постнатального развития шванновские клетки многократно обматываются вокруг нервного отростка, формируя цилиндрическую оболочку, состоящую вначале из чередующихся слоев мембраны и тонкого слоя цитоплазмы (рис. 2.2). Затем слой цитоплазмы исчезает и образуется компактная структура, содержащая в основном липиды, получившая название *миелиновой оболочки.* Одна шванновская клетка может покрыть нервное волокно миелиновой оболочкой на расстоянии 0,9...2 мм. Мембрана нервного волокна остается неприкрытой на узком промежутке длиной около 1 мкм. Этот участок нервного волокна получил название *перехвата Ранвье.*

Другой тип глиальных клеток — олигодендроциты аналогичным образом создают миелиновую оболочку у отростков нервных клеток, находящихся в центральных отделах нервной системы. Данный тип нервных отростков или, как обычно принято их называть, — нервных волокон получил название *миелинизированных*, или *мякотных*. Не все нервные волокна покрыты миелиновой оболочкой. Некоторые из них хотя и окружены шванновскими клетками или олигодендроцитами, но не имеют миелиновой оболочки. Соответственно этот тип нервных волокон получил название *немиелинизированных*, или безмякотных. Терминальные (конечные) участки миелинизированных аксонов и дендритов при ветвлении постепенно теряют миелиновую оболочку, однако при этом они не остаются «голыми», а покрыты, как и немиелинизированные волокна, глиальными клетками. В организме животных нервные волокна, как правило, собраны в нервные пучки или нервные стволы. В состав нервных стволов может входить до сотен тысяч отдельных миелинизированных и немиелинизированных нервных волокон.

2.1.2. ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ЯВЛЕНИЯ В ВОЗБУДИМЫХ ТКАНЯХ

Прежде чем приступить к изложению современных представлений о возбуждении в нервной и мышечной тканях, кратко остановимся на исторических аспектах. Как уже говорилось в начале главы, о наличии процесса возбуждения в различных клетках и тканях можно судить по ряду признаков — критериев. Физиологами, изучавшими проблему возбуждения в XIX в., в нервной и мышечной тканях были найдены два весьма показательных и удобных критерия, используемых в клинической и лабораторной практике: появление электрического сигнала в нерве и сокращение мышцы, иннервируемой эти нервом. Классическими опытами, в которых впервые была продемонстрирована связь возбуждения в нервах и мышцах с их электрической активностью, явились эксперименты, проведенные в конце XVIII в. итальянским ученым Л. Гальвани, а затем в начале XIX в. его учеником К. Маттеучи. Гальвани приготовил из лапки лягушки нервно-мышечный препарат, состоящий из седалищного нерва, включающего в себя большое количество отдельных нервных волокон, и икроножной мышцы, также состоящей из многих отдельных мышечных клеток — мышечных волокон. В середине мышцы делался надрез, в результате чего часть мышечных волокон рассекалась. На поврежденный участок мышцы с помощью стеклянных крючков (стекло было выбрано в качестве изолятора к электрическому току) помещался нерв таким образом, что одна часть касалась поврежденного, а другая — интактного участка мышцы (рис. 2.3, *А*). В момент накладывания нерва мышца сокращалась. Благодаря результатам

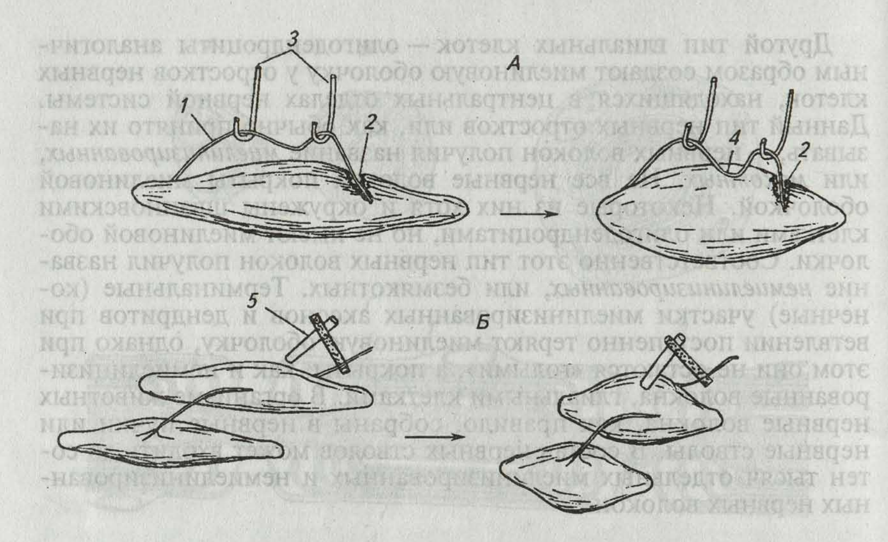


Рис. 2.3. Опыты Гальвани (*А*) и Маттеучи (*Б*), доказывающие наличие электрических потенциалов в нервно-мышечном препарате:

1 — нервный ствол; *2* — место повреждения мышцы; *3* –стеклянные крючки; *4* — место контакта нерва с интактным участком мышцы; *5* — биметаллический элемент из пластинок меди и цинка для раздражения нерва и мышцы

данного опыта Гальвани выдвинул два важных положения: 1) «животное электричество», или электрическая поляризация, имеется не только в специальных известных к тому времени электрических органах некоторых рыб (электрический сом, угорь, скат), но и в других тканях организма у различных животных. Отметим, что для доказательства данного положения и был главным образом поставлен этот опыт; 2) электрическая поляризация, существующая в мышечной ткани, может вызвать возбуждение нерва.

Результаты экспериментов Маттеучи со вторичным сокращением мышцы оказались в пользу положений Гальвани. Маттеучи в своем опыте использовал два нервно-мышечных препарата (рис. 2.3, *Б*). Нерв первого препарата соединялся с источником электрического тока, а нерв другого накладывался на мышцу первого. При раздражении нерва электрическим током от внешнего источника тока сокращались мышцы не только первого препарата, но и второго. Таким образом, электрический ток как от внешнего источника, так и возникающий во время возбуждения является эффективным раздражителем для этих тканей. Процесс возбуждения, происходящий в результате раздражения нервов и мышц, может распространяться на значительные расстояния от места возникновения, причем он сопровождается изменением

электрической поляризации ткани. Для объективности следует указать, что прямых измерений электрических токов в нервно-мышечном препарате в описываемых опытах не производилось, тем не менее результаты исследований Гальвани и Маттеучи явились основой для возникновения активно развивающейся по настоящее время науки о механизмах электрических явлений в организмах — электрофизиологии.

Мощным толчком для развития исследований природы электрических явлений в нервных и мышечных структурах послужили работы Е. Дюбуа-Реймона. В середине XIX в. Дюбуа-Реймон с помощью весьма чувствительного, но инерционного гальванометра провел серию классических опытов, подтвердивших положение Гальвани о том, что нервы и мышцы способны сами по себе генерировать электродвижущие силы. Так, при рассечении или прижигании участка мышцы поврежденная область становится электроотрицательной по отношению к интактной и соединенный с этими участками с помощью электродов гальванометр регистрирует электрический ток — «ток повреждения». Кроме того, раздражение нерва электрическими импульсами сопровождается кратковременными колебаниями регистрируемого электрического тока, которые всегда направлены в сторону уменьшения «тока повреждения». Для объяснения электрических явлений в нервах и мышцах Дюбуа-Реймон выдвинул гипотезу, согласно которой электрические свойства нервов и мышц обусловлены находящимися внутри этих структур так называемыми периполярными молекулами. В покоящихся нервных или мышечных клетках при их рассечении отрицательно заряженные частицы этих молекул всегда обращены к поперечному разрезу, а к продольной (неповрежденной) поверхности — положительные. При раздражении периполярные молекулы могут менять свою ориентацию, что приводит к колебаниям величины «потенциала повреждения» или, как в дальнейшем его стали называть, *потенциала покоя*. Таким образом, согласно гипотезе Дюбуа-Реймона в нервных и мышечных клетках при регистрации потенциала покоя постоянно существуют внутриклеточные соотношения между полярными молекулами. Другими словами, потенциал покоя предсуществует, а возбуждение связано с перемещением заряженных молекул, причем сами молекулы при этом не претерпевают никаких изменений. Вместе с тем учеником Дюбуа-Реймона Л. Германом была высказана другая точка зрения на происхождение потенциала покоя. Он считал, что электрической поляризации в нормальной неповрежденной клетке не существует. Потенциал покоя возникает как следствие повреждения клеток. При раздражении или повреждении происходят изменения в самих молекулах, находящихся внутри мышц или нервов. Эти две теории легли в основу всех существующих в настоящее время представлений о развитии возбуждения и возникновении электрических потенциалов в живых клетках и

тканях — теория предсуществования и теория альтерации (повреждения). Эти теории в момент своего возникновения были в значительной мере умозрительны и не опирались на какие-либо серьезные экспериментальные данные. Время показало, что наиболее перспективной оказалась теория предсуществования Дюбуа-Реймона.

Результаты работ физикохимиков Аррениуса, Оствальда, Нернста позволили ученику Дюбуа-Реймона Ю. Бернштейну развить взгляды своего учителя и в начале XX в. сформулировать мембранную теорию биоэлектрических явлений. Согласно концепции Бернштейна, живая клетка окружена мембраной, которая, пропуская одни ионы и задерживая другие, может поляризоваться, т. е. между внутренней и наружной средой клетки возникает электрический потенциал. Необходимо отметить, что к тому времени было известно о существовании мембраны только у растительных клеток. Предположение, что мембрана может быть и у клеток животных, возникло после проведения экспериментов по измерению ионного состава внутри клетки и окружающей среды. Было обнаружено, что внутри клеток преобладают ионы калия, а во внеклеточной среде — ионы натрия. В соответствии с этими данными Бернштейн полагал, что в состоянии покоя клеточная мембрана избирательно проницаема только для ионов калия и эта избирательность утрачивается на время возбуждения, когда мембрана становится в равной мере проницаемой и для других ионов, например для ионов натрия и хлора, при этом потенциал покоя исчезает. Мембранная теория Бернштейна внесла существенный вклад в выяснение механизмов электрических явлений в живых клетках. В частности, она хорошо объясняла, как клетка поддерживает чрезвычайно экономно градиент концентраций ионов. В соответствии с этим получили свое объяснение существование (предсуществование) потенциала покоя, его знак и примерная величина. Вместе с тем в дальнейшем стали накапливаться экспериментальные факты, которые было трудно объяснить с позиций теории Бернштейна. Концепция Бернштейна была существенно видоизменена и переработана в 50-х годах XX в. А. Ходжкиным, А. Хаксли и Б. Катцем. Нужно отметить, что возникновение новой мембранной теории было подготовлено благодаря усовершенствованию методов регистрации электрических потенциалов в живых клетках и экспериментальных методов с одиночными нервными и мышечными клетками, а также нервными волокнами. Кроме того, значительный вклад внесли исследования структуры самой клеточной мембраны. Видимые доказательства существования клеточной мембраны у клеток животных стали возможны только в середине XX в. в связи с появлением электронного микроскопа.

2.1.2.1. УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ

Под электронным микроскопом мембрана имеет вид трехслойной структуры — два темных слоя по краям и один светлый в середине — «прозрачный» для электронов; толщина ее около 10 нм. К настоящему времени структурная организация нервной мембраны до конца не выяснена. Вместе с тем использование различных физических и химических методов позволило создать несколько моделей клеточной мембраны. На рисунке 2.4, *Б* представлен фрагмент строения мембраны в соответствии с твердокаркасной жидкостно-мозаичной моделью. Мембрана состоит главным образом из липидов и белков с примесью углеводов. Липиды представлены фосфолипидами или гликолипидами. Жирно-кислотный состав липидов весьма разнообразен, однако преобладают в них пальмитиновая и олеиновая кислоты. Изучение структуры молекул липидов показало, что они имеют полярные «головки» и неполярные «хвосты», т. е на одном конце молекулы имеются заряженные ионные группы, а другой конец является электронейтральным. Сочетание в молекулах липидов двух частей определяет их способность образовывать мембраны. Полярные головки молекул стремятся контактировать с водой, а неполярные хвостовые части избегают таких контактов и притягиваются друг к другу благодаря ван-дер-ваальсовым взаимодействиям. В результате образуются пленки, состоящие из двух слоев липидных молекул. Таким образом, молекулы липидов идеально подходят для образования раздела между неводной фазой внутри мембраны и водными внутри- и внеклеточными пространствами.

Мембранные белки подразделяют на две большие группы в зависимости от характера взаимодействия с бислоем липидов. Первая группа — это периферические белки, которые взаимодействуют с полярными поверхностными частями липидов электростатически (см. рис. 2.4, *Б*). Вторая группа — интегральные белки, в которых много неполярных аминокислотных остатков, взаимодействующих с гидрофобной внутренней областью бислоя мембраны (т. е. хвостами липидов) с помощью ван-дер-ваальсовых сил. Возможны следующие варианты расположения интегральных белков в мембранах (см. рис. 2.4, *Б*): белок полностью погружен в бислой; сравнительно небольшая гидрофобная часть белка погружена в мембрану, пересекая при этом всю ее толщину, а большая (гидрофильная) часть обращена в водную среду; гидрофобная часть белка (гидрофобный «якорь») проникает только на глубину фосфолипидного монослоя.

По функциям периферические белки делятся на регуляторно-сигнальные (белки внеклеточного матрикса: фибронектин, ламинин, коллаген), структурно-каркасные (актин-спектриновые комплексы), обеспечивающие подвижность внутриклеточных структур и отдельных клеток (белки микротрубочек и микрофиламен-

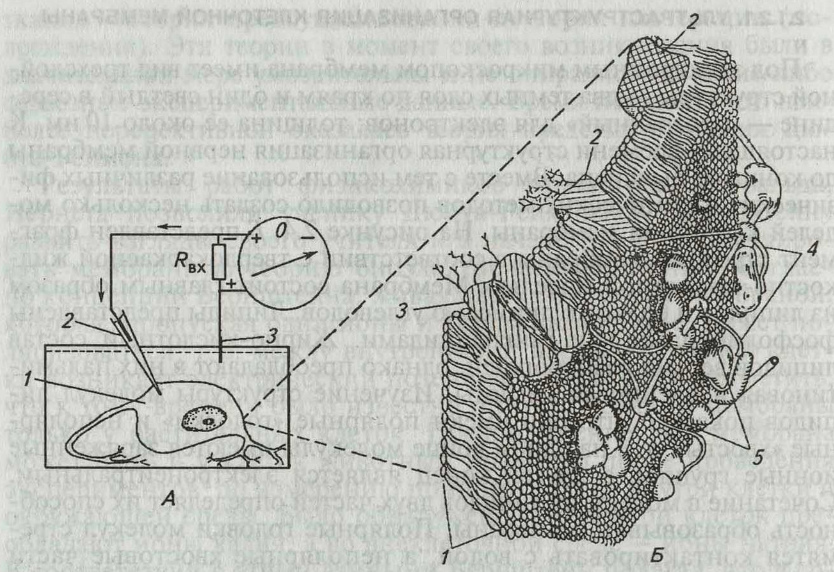


Рис. 2.4. Схема регистрации мембранного потенциала (*А*) и фрагмент клеточной мембраны (*Б*) нервной клетки:

А: *1* — нервная клетка; *2* — микроэлектрод; *3* — электрод сравнения; $R_{вх}$ — входное сопротивление регистрирующей системы; ***стрелками*** показано направление движения регистрируемого ионного тока; *Б*: *1* — липидный бислой; *2* — интегральные белки; *3* — ионный канал; *4* — элемент спектриновой сети; *5* — коммутационные белки

тов). Среди основных функций интегральных белков можно выделить транспортную, рецепторную и ферментативную. *Транспортные белки* осуществляют перенос ионов и незаряженных молекул через мембрану, они формируют каналы пассивного и активного транспорта. *Рецепторные* (т. е. воспринимающие) белки чрезвычайно разнообразны и участвуют в восприятии различных химических и физических стимулов, воздействующих на клетку. *Ферментативные белки* обеспечивают биохимические реакции, протекающие на клеточных мембранах. Согласно модели (см. рис. 2.4, *Б*) липидный бислой заполняет ячейки каркаса, образованные связанными между собой определенным образом периферическими и интегральными белками. Вместе с тем часть белков не входит в состав каркаса, а находится в свободном состоянии. Структура белкового каркаса динамична и в зависимости от физиологического состояния клетки может изменяться в результате включения или удаления различных структурных и функциональных (рецепторы, ферменты) элементов. Таким образом, по современным представлениям клеточная мембрана имеет довольно сложную структуру, может выполнять многочисленные и чрезвычайно важные операции для функционирования клетки, и в том числе для ее возбуждения.

2.1.2.2. ПОТЕНЦИАЛ ПОКОЯ

В течение длительного времени потенциал покоя измерялся как потенциал повреждения, т. е. регистрировалась разность потенциалов между участком нервной или мышечной ткани, где клеточная мембрана была разрушена, и участком интактной мембраны. По этим измерениям нельзя было судить об абсолютной величине потенциала покоя, поскольку невозможно избежать шунтирования регистрирующих электродов из-за того, что часть тока, величину которой трудно оценить, распространялась от поврежденного участка по тонкому слою жидкости к интактным областям ткани, минуя регистрирующие электроды. Кроме того, потенциал повреждения быстро уменьшался со временем.

Величину потенциала покоя стало возможным измерять с высокой точностью с введением в 50-е годы XX в. Грэхемом, Лингом и Джерардом в практику электрофизиологического эксперимента микроэлектродов — микросолевых мостиков. Микроэлектроды изготовляются из тонких стеклянных трубочек с оттянутым на одном конце кончиком, диаметр которого составляет доли микрона. Микроэлектрод заполняется концентрированным солевым раствором, например 3-молярным KCl. Со стороны широкого конца в трубочку вставляется металлическая проволока — платиновая или серебряная.

Для того чтобы избежать поляризации металла в солевом растворе, т. е. возникновения на регистрирующих электродах противоположно направленной измеряемому потенциалу электродвижущей силы, и тем самым исключить искажения в регистрации потенциала, на поверхность металла наносят тонкий слой его соли электролитическим методом. Например, в случае серебра — хлорид серебра. Такое покрытие создает значительный запас ионов Ag^+ и Cl^- на поверхности проволочки и служит промежуточным звеном между электронной проводимостью в металле ($Ag^+ + e^- \rightarrow Ag$) и ионным током, который обусловлен обменом ионами Cl^- между слоем AgCl и раствором. Вследствие этого становится возможным двусторонний поток электрических зарядов от электронов в металле к ионам хлора в растворе и в обратном направлении без возникновения на электродах обратнонаправленной электродвижущей силы. Такие электроды получили название *неполяризующихся*.

Для работы с микроэлектродами были разработаны электронные усилители постоянного тока, которые работают в электрометрическом режиме, т.е. имеют очень большое входное сопротивление и потребляют чрезвычайно малый ток от измеряемого источника ЭДС. Для измерения постоянных или медленно изменяющихся потенциалов к выходу усилителя можно подключить стрелочный индикатор, однако для регистрации быстрых изменений потенциала используют безынерционные электронные ос-

циллографы. С целью измерения потенциала покоя кончиком микроэлектрода прокалывают мембрану клетки, второй электрод (электрод сравнения) — также неполяризующийся электрод — помещают рядом с исследуемой клеткой. Его конструкция может быть самой различной: в простейшем случае это просто хлорированная проволочка. Нужно отметить, что прокалывание мембраны кончиком микроэлектрода клетки также, по сути, наносит клетке повреждение, но, как продемонстрировали многочисленные исследования, оно минимально. Подтверждением этого является тот факт, что регистрируемый потенциал может держаться на неизменном уровне в течение нескольких часов. Предполагается, что клеточная мембрана в месте входа микроэлектрода плотно обхватывает его стенки, предупреждая появление шунтирующего ионного тока вдоль наружной поверхности стеклянного кончика. Микроэлектродные измерения различных типов клеток животных показали, что потенциал покоя или, как лучше называть разность потенциалов на клеточной мембране — мембранный потенциал, имеет отрицательный знак внутри клетки (рис. 2.4, *А*). Учитывая, что в наружной цепи источника ЭДС электрический ток течет от положительного полюса к отрицательному, ток через мембрану будет распространяться к электроду сравнения (внеклеточному), т. е. к наружной поверхности мембраны. В месте соединения солевой раствор/металл (AgCl/Ag) ионная проводимость переходит в электронную. Электронный ток на входном сопротивлении усилителя $R_{вх}$ создаст падение напряжения, очень близкое по величине к мембранному потенциалу клетки. Затем поток электронов в месте контакта Ag/AgCl, находящемся в стеклянной трубочке, переходит в поток ионов и через кончик микроэлектрода входит в клетку, замыкая цепь. Таким образом, измерения мембранного потенциала с помощью микроэлектродов подтвердило теорию Дюбуа-Реймона о том, что разность потенциалов через мембрану преформирована и не является результатом повреждения протоплазмы клетки. Преимущество микроэлектродного метода состоит в том, что можно исследовать мелкие клетки и проводить эксперименты на отдельных клетках, находящихся в организме без их изоляции.

Попытаемся теперь выяснить, каким образом устанавливается через мембрану, имеющую избирательную проницаемость к определенным ионам, разность потенциалов и как можно вычислить ее величину. Начнем с идеального случая. На рисунке 2.5 видно, что два раствора солей разделены мембраной. Раствор во внутреннем объеме (*А*) содержит 100 мМ KCl и 10 мМ NaCl, снаружи (*Б*) — 100 мМ NaCl и 10 мМ KCl. Мембрана имеет каналы, диаметр которых позволяет проходить через них только гидратированным (т.е. окруженным оболочкой из молекул воды) ионам калия и молекулам воды. Гидратированные ионы натрия, превышающие в 1,5 раза диаметр гидратированных ионов калия, не прохо-

дят через данные каналы. Кроме того, на внутренних стенках этих каналов располагаются фиксированные отрицательные заряды, что препятствует прохождению через них отрицательно заряженных ионов хлора. При данных условиях из объема *А* в объем *Б* через каналы по своему концентрационному градиенту могут проходить только ионы калия. Но диффузии происходить не будет. Причина заключается в том, что ионы калия — положительно заряженные частицы. Движение только ионов калия в объем *Б* приведет к увеличению в нем положительно заряженных частиц, что сразу же проявится в возникновении задерживающей их положительной электростатической силы. Через мембрану возникнет разность потенциалов соответственно с положительным знаком снаружи и отрицательным внутри объема *А*, которую можно измерить с помощью описанной ранее регистрирующей системы. Добавление NaCl в растворы по обе стороны мембраны обеспечивает поддержание осмотического равновесия. При отсутствии NaCl возникло бы гидростатическое давление или же в случае податливости мембраны осмотический ток воды в объем *А* из объема *Б*. Таким образом, между объемом *А* и объемом *Б*, разделенными мембраной, установится электрохимическое равновесие, обусловленное равенством электрической работы, необходимой для перемещения небольшого количества заряженных частиц — ионов в одном направлении и осмотической работой, затраченной для перемещения того же количества ионов, в противоположном направлении. Известно, что электрическая работа $A_э$, необходимая для переноса 1 моль ионов K^+ против разности потенциалов *E*, равна произведению заряда *Q* этого количества ионов на разность потенциалов:

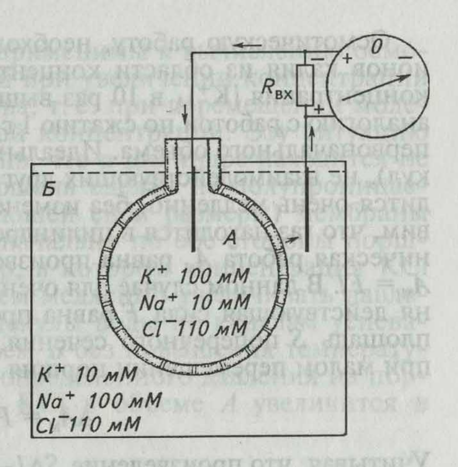


Рис. 2.5. Образование потенциала через идеальную мембрану:

А — внутренний объем, ограниченный мембраной; *Б* — внешний объем; $R_{вх}$ — входное сопротивление регистрирующей системы; *стрелками* показано направление ионного тока, *пунктирной линией* — уровень раствора

$$A_э = QE, \tag{1}$$

но $Q = nF$, где *n* — валентность ионов (в данном случае она равна 1), а *F* — число Фарадея. Следовательно,

$$A_э = EF. \tag{2}$$

Осмотическую работу, необходимую для перемещения 1 моль ионов калия из области концентрации $[K^+]_Б$ в область, где его концентрация $[K^+]_А$ в 10 раз выше, легче всего оценить, проведя аналогию с работой по сжатию 1 г · экв идеального газа до 1/10 его первоначального объема. Идеальный газ состоит из частиц (молекул), не взаимодействующих друг с другом. Сжатие газа производится очень медленно, без изменения его температуры. Представим, что газ находится в цилиндре с подвижным поршнем. Механическая работа $A_м$ равна произведению силы F на расстояние l: $A_м = Fl$. В данном случае для очень малого перемещения Δl поршня действующая сила F равна произведению давления P газа на площадь S поперечного сечения. Отсюда произведенная работа при малом перемещении поршня

$$\Delta A_м = PS\Delta l. \quad (3)$$

Учитывая, что произведение $S\Delta l$ — элементарный объем ΔV,

$$\Delta A_м = P\Delta V. \quad (4)$$

При медленном увеличении силы, действующей на поршень, произведенная работа по сжиманию идеального газа от объема V_1 до объема V_2, меньшего в 10 раз объема V_1,

$$A_м = \int P\,dV. \quad (5)$$

Согласно формуле Менделеева — Клайперона давление и объем газа связаны между собой обратно пропорциональной зависимостью:

$$PV = RT, \quad (6)$$

$$P = RT/V, \quad (7)$$

где R — универсальная газовая постоянная; T — температура.

Отсюда механическая работа

$$A_м = \int RT\,dV_1/V. \quad (8)$$

Вычисляя определенный интеграл, получим, что

$$A_м = RT(\ln V_1 - \ln V_2) = RT\ln V_1/V_2. \quad (9)$$

Отметим, что при сжатии газа с уменьшением его объема происходит увеличение концентрации его молекул. Поскольку между объемом и концентрацией существует обратно пропорциональная зависимость $V = 1/[C]$, можно переписать формулу (9)

$$A_м = RT\ln[C]_2/[C]_1. \quad (10)$$

Приведенные рассуждения применимы к вычислению осмотической работы, выполняемой при увеличении концентрации молекул растворенного вещества, т. е. при перемещении молекул в область их более высокой концентрации. Эту ситуацию легко смоделировать, представив, что в цилиндре находится не газ, а раствор с ионами и поршень сделан из полупроницаемой неподатливой (не изменяющей свои размеры) мембраны (см. рис. 2.5). Допустим, первоначально по обе стороны поршнямембраны находится раствор, в котором концентрация KCl составляет 10 мМ. Затем начнем медленно увеличивать давление таким образом, чтобы молекулы воды по каналам успевали выходить из объема *А* в объем *Б* без повышения температуры раствора. При достижении определенного давления на поршень-мембрану концентрация KCl в объеме *А* увеличится в 10 раз. Осмотическая работа

$$A_0 = RT\ln[C]_{Б}/[C]_{А}. \quad (11)$$

Ионы K^+ в соответствии с разностью их концентраций будут стремиться диффундировать через каналы поршня. Поскольку они являются заряженными частицами, увеличение количества положительно заряженных частиц, не скомпенсированное с отрицательно заряженными частицами, вызовет возникновение задерживающей их электростатической силы. Возникший потенциал компенсирует «диффузионное давление». В этом случае, как уже говорилось,

$$A_э = A_0. \quad (12)$$

Подставляя значения, получаем

$$EF = RT\ln[C]_{Б}/[C]_{А}. \quad (13)$$

Отсюда потенциал через мембрану

$$E = (RT/F)\ln([C]_{Б}/[C]_{А}) \text{ или } E_{АБ} = (RT/F)\ln[K^+]_{Б}/[K^+]_{А}. \quad (14)$$

Это уравнение было выведено физикохимиком Нернстом и носит его имя. Следует отметить, что уравнение Нернста — самое известное и наиболее используемое. Приведен его первоначальный вывод, который базируется на простых термодинамических принципах, определяющих электрохимическое равновесие. Как следует из уравнения, потенциал через мембрану зависит от температуры и концентрации только ионов K^+ по обе стороны мембраны. Этот потенциал получил еще и название *равновесного потенциала*, поскольку он уравновешивает разность концентраций ионов через мембрану.



Перейдя от натуральных логарифмов к десятичным и подставив значения универсальной газовой постоянной и числа Фарадея, можно вычислить величину потенциала при температуре 18 °С:

$$E = 0{,}058 \lg [10]/[100];$$

$$E = 0{,}058 \lg 0{,}1 = 0{,}058 \cdot (-1);$$

$$E = -0{,}058 \text{ В} = -58 \text{ мВ}.$$

Таким образом, согласно расчету по уравнению потенциал имеет знак «минус».

От рассуждений о ситуации с идеальной мембраной перейдем теперь к примеру, более приближенному к реальным условиям: мембране между двумя объемами, пропускающей несколько ионов. На рисунке 2.6 изображены две ячейки, разделенные данным типом мембраны. Отметим также, что мембрана и стенки ячеек способны выдерживать большое гидростатическое давление. В исходном состоянии концентрации ионов K^+ и Cl^- в обеих ячейках одинаковы и находятся в равновесном состоянии. При добавлении в ячейку *А* калиевой соли, анион которой не способен проходить через каналы, в мембране происходит перераспределение ионов K^+ и Cl^-. Ионы K^+ будут выходить из ячейки *А* в ячейку *Б*. По аналогии с первым случаем (см. рис. 2.5) изменение концентрации заряженных частиц по обе стороны мембраны вызовет возникновение электростатической силы с отрицательным знаком со стороны ячейки *А*, которая заставит ионы Cl^- перемещаться в ячейку *Б*, хотя движение Cl^- будет происходить против образующегося и возрастающего концентрационного градиента. Этот процесс будет продолжаться до тех пор, пока разность концентраций,



Рис. 2.6. Схема ионного равновесия Доннана:

$R_{вх}$ — входное сопротивление регистрирующей системы; *стрелками* показано направление ионного тока, *пунктирной линией* — уровень раствора

заставляющих ионы K^+ переходить из ячейки *А* в ячейку *Б*, не будет уравновешена противоположно направленной силой, заставляющей переходить ионы Cl^- из ячейки *Б* в ячейку *А*. Две силы уравновесят друг друга тогда, когда отношение концентраций для K^+ и Cl^- по обе стороны мембраны будет удовлетворять равенству

$$[K^+]_А/[K^+]_Б = [Cl^-]_Б/[Cl^-]_А. \qquad (15)$$

Это явление названо равновесием Доннана, по имени Ф. Доннана, который в начале XX в. впервые исследовал распределение ионов в данной системе. Общая осмотическая концентрация в объеме *А* выше, чем в объеме *Б*, но стремление молекул воды переходить в объем *А* по своему концентрационному градиенту будет сбалансировано развившемся в объеме *А* гидростатическим давлением, равным разности осмотических давлений с двух сторон мембраны. Во время равновесного состояния стремление K^+ переходить из ячейки *А* в ячейку *Б* будет равно стремлению Cl^- переходить из ячейки Б в ячейку *А*. Однако ионы перемещаться не будут, поскольку этому препятствует образование разности потенциалов между двумя сторонами, которая уравновешивает концентрационные градиенты этих ионов. Величина этой разности потенциалов определяется по формуле Нернста

$$E = RT/F[K^+]_Б/[K^+]_А = RT/F \ln [Cl^-]_А/[Cl^-]_Б. \qquad (16)$$

Исследования потенциала покоя у различных клеток (главным образом нервных и мышечных) с помощью микроэлектродов подтвердили справедливость основных положений мембранной теории. Так, экспериментально замеренные потенциалы покоя в ряде случаев были близки по значению с рассчитанным равновесным потенциалом для ионов калия. Вариации наружной концентрации ионов калия вызывали изменения в величине потенциала покоя, совпадавшие с вычисленными по уравнению Нернста, а изменения концентрации ионов натрия в окружающей клетку среде не влияли на величину потенциала покоя. В то же время были получены данные, что мембраны, окружающие клетки, в отличие от идеальной мембраны пропускают в той или иной степени не один или два иона, а все неорганические ионы, находящиеся в окружающей клетку наружной среде, и поэтому представляют собой более сложные системы. Напомним, что электрохимический градиент того или иного иона не влияет на мембранный потенциал, если этот ион не способен проникать через мембрану, т.е. переносить заряды с одной стороны мембраны на другую. Кроме того, оказалось, что мембранный потенциал не будет зависеть от электрохимического градиента иона и в том случае, если его проницаемость через мембрану во много раз меньше легко диффундирую-

щего иона. Таким образом, относительная способность различных ионов к диффузии через мембрану определяет их вклад в потенциал, возникающий в результате диффузии. Приняв во внимание это положение, а также упрощенное допущение о том, что уменьшение потенциала при переходе от одной поверхности мембраны к другой происходит равномерно, Д. Голдман в начале 40-х годов XX в. на основании уравнения Нернста вывел новое уравнение, учитывающее относительную проницаемость мембраны для всех диффундирующих ионов:

$$E_{\text{м}} = RT/F \ln P_{\text{K}}[\text{K}^+]_0 + P_{\text{Na}}[\text{Na}^+]_0 + P_{\text{Cl}}[\text{Cl}^-]_i / P_{\text{K}}[\text{K}^+]_i + + P_{\text{Na}}[\text{Na}^+]_i + P_{\text{Cl}}[\text{Cl}^-]_0, \quad (17)$$

где P — проницаемость для основных ионов, присутствующих во внутри- и внеклеточной среде; i — внутриклеточная концентрация ионов; 0 — экстраклеточная концентрация ионов. Поскольку валентность всех ионов равна 1, то $n \cdot F = 1 \cdot F = F$.

Проницаемость определяется как отношение потока каких-либо частиц (нейтральных молекул, ионов) к их концентрации и характеризует скорость, с которой частицы проходят через мембрану в заданных условиях. Поток частиц можно представить как количество растворенных частиц (моль), которые пересекают единицу площади мембраны (см^2) каждую секунду (моль/см$^2 \cdot$ с). Концентрация вещества в каком-либо объеме будет измеряться как моль/см^3. Поэтому размерность проницаемости будет выражаться как моль/см^2: с/моль/см^3 =см/с, т. е. имеет размерность скорости. В соответствии с уравнением Голдмана вклад каждого иона в потенциал покоя или, как часто его называют, мембранный потенциал, будет тем меньше, чем меньше его проницаемость через мембрану. Кроме того, снижение концентрации иона также уменьшает его вклад в мембранный потенциал. Это хорошо иллюстрирует рисунок 2.7, на котором представлена зависимость мембранного потенциала мышечного волокна лягушки от внеклеточной концентрации ионов калия. При высоких значениях концентраций ионов калия на-

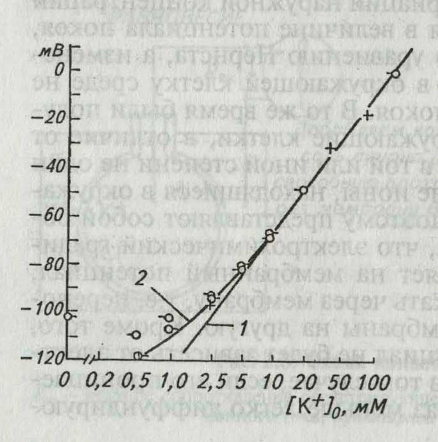


Рис. 2.7. Зависимость потенциала покоя мышечного волокна от концентрации ионов калия во внеклеточной среде:

1 — теоретическая зависимость, рассчитанная по формуле Нернста; *2* — кривая, построенная по экспериментальным данным; *по оси абсцисс* — концентрация ионов калия; *по оси ординат* — величина мембранного потенциала

клон кривой совпадает с теоретически рассчитанной и имеет, как и в случае с идеальной мембраной, наклон 58 мВ на десятикратное увеличение содержания ионов калия. При низких концентрациях кривые начинают расходиться из-за влияния ионов натрия, хотя проницаемость для этих ионов, определенная в опытах с радиоактивными изотопами, примерно в 100 раз меньше, чем ионов калия. Произведение $P_{Na}[Na^+]_0$ численно начинает приближаться к произведению $P_K[K^+]_0$. Следует учитывать, что ионы хлора в мышечных волокнах лягушки распределяются пассивно в соответствии с величиной и знаком мембранного потенциала, т. е. отсюда следует, что не ионы хлора вносят вклад в мембранный потенциал, а мембранный потенциал определяет распределение ионов хлора. Поэтому при расчете мембранного потенциала в данном случае ионами хлора можно пренебречь. Вместе с тем исследования показали, что в других клетках ионы хлора не находятся в состоянии электрохимического равновесия по разные стороны мембраны и вносят соответствующий вклад в создание мембранного потенциала. Учитывая этот факт, уравнение Голдмана можно записать в упрощенном варианте:

$$E_м = RT/F \cdot \ln P_K[K^+]_0 + P_{Na}[Na^+]_0 / P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i = \\ = 0{,}058 \lg 1[2{,}5] + 0{,}013[120]/1[140] + 0{,}013[10] = -89 \text{ мВ}. \quad (18)$$

При физиологических значениях ионов калия в окружающей среде 2,5 мМ равновесный потенциал покоя по уравнению Нернста

$$E_K = RT/F \cdot \ln [K^+]_0/[K^+] = 0{,}058 \lg 2{,}5/140 = -102 \text{ мВ}.$$

Значение $E_м = -89$ мВ заметно отличается от значения равновесного потенциала для ионов K^+и согласуется со значением $E_м = -90$ мВ, полученным при микроэлектродных измерениях мембранного потенциала мышечной клетки.

2.1.2.3. РОЛЬ АКТИВНОГО ТРАНСПОРТА ИОНОВ В ФОРМИРОВАНИИ МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА

Одним из преимуществ «идеальной» мембраны, пропускающей какой-либо один ион, является поддержание сколь угодно долго мембранного потенциала без затрат энергии при условии, если проникающий ион исходно распределен неравномерно по обе стороны мембраны. Вместе с тем мембрана живых клеток проницаема в той или иной степени для всех неорганических ионов, находящихся в окружающем клетку растворе. Поэтому клетки долж-

ны как-то поддерживать внутриклеточную концентрацию ионов на определенном уровне. Достаточно показательны в этом отношении ионы натрия, на примере проницаемости которых в предыдущем разделе разбиралось отклонение мембранного потенциала мышцы от равновесного калиевого потенциала. Согласно измеренным концентрациям ионов натрия снаружи и внутри мышечной клетки равновесный потенциал, рассчитанный по уравнению Нернста для этих ионов, будет около 60 мВ, причем со знаком «плюс» внутри клетки. Мембранный потенциал, рассчитанный по уравнению Голдмана и измеренный с помощью микроэлектродов, равен 90 мВ со знаком «минус» внутри клетки. Таким образом, отклонение его от равновесного потенциала для ионов натрия будет 150 мВ. Под действием такого высокого потенциала даже при низкой проницаемости ионы натрия будут входить через мембрану и накапливаться внутри клетки, что соответственно будет сопровождаться выходом ионов калия из нее. В результате этого процесса внутри- и внеклеточные концентрации ионов через некоторое время выравняются.

На самом же деле в живой клетке этого не происходит, поскольку постоянно осуществляется удаление ионов натрия из клетки с помощью так называемого ионного насоса. Предположение о существовании ионного насоса было выдвинуто Р. Дином в 40-е годы XX в. и явилось чрезвычайно важным дополнением к мембранной теории формирования потенциала покоя в живых клетках. Экспериментально показано, что активное «выкачивание» Na^+ из клетки идет с обязательным «закачиванием» ионов калия внутрь клетки (рис. 2.8). Поскольку проницаемость мембраны для ионов натрия мала, то их вход из наружной среды в клетку будет происходить медленно, поэтому

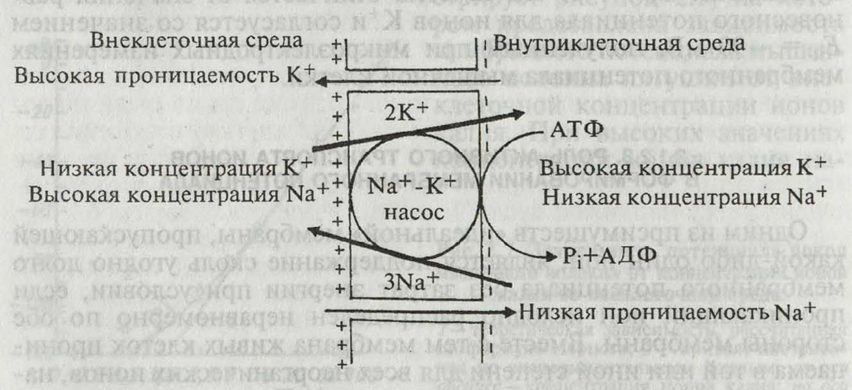


Рис. 2.8. Участие Na^+- K^+-ионного насоса в формировании потенциала покоя клетки

насос эффективно будет поддерживать низкую концентрацию ионов натрия в клетке. Проницаемость мембраны для ионов калия в покое достаточно высокая, и они легко диффундируют через мембрану.

На поддержание высокой концентрации ионов калия не надо тратить энергии, она сохраняется благодаря возникающей трансмембранной разности потенциалов, механизмы возникновения которой подробно изложены в предыдущих разделах. Перенос ионов насосом требует затрат метаболической энергии клетки. Источником энергии этого процесса является энергия, запасенная в макроэргических связях молекул АТФ. Энергия освобождается за счет гидролиза АТФ с помощью фермента аденозинтрифосфатазы. Полагают, что этот же фермент непосредственно осуществляет и перенос ионов. В соответствии со строением клеточной мембраны АТФаза является одним из интегральных белков, встроенных в липидный бислой. Особенностью фермента-переносчика является его высокое сродство на внешней поверхности к ионам калия, а на внутренней — к ионам натрия. Действие ингибиторов окислительных процессов (цианидов или азидов) на клетку, охлаждение клетки блокирует гидролиз АТФ, а также и активный перенос ионов натрия и калия. Ионы натрия постепенно поступают в клетку, а ионы калия выходят из нее, и по мере снижения отношения $[K^+]_0/[K^+]_i$ потенциал покоя будет медленно снижаться до нуля. Мы обсуждали ситуацию, когда ионный насос выводит из внутриклеточной среды один положительно заряженный ион натрия и соответственно переносит из внеклеточного пространства один положительно заряженный ион калия (соотношение 1 : 1). В этом случае говорят, что ионный насос является *электронейтральным*.

Вместе с тем экспериментально было обнаружено,что в некоторых нервных клетках ионный насос за один и тот же промежуток времени больше удаляет ионов натрия, чем закачивает ионов калия (соотношение может быть 3 : 2). В таких случаях ионный насос является *электрогенным*, т. е. он сам создает небольшой, но постоянный суммарный ток положительных зарядов из клетки и дополнительно способствует созданию отрицательного потенциала внутри нее. Отметим, что создаваемый с помощью электрогенного насоса в покоящейся клетке дополнительный потенциал не превышает нескольких милливольт.

Подытожим сведения о механизмах формирования мембранного потенциала — потенциала покоя в клетке. Основной процесс, за счет которого создается бо́льшая часть потенциала с отрицательным знаком на внутренней поверхности клеточной мембраны, — это возникновение электрического потенциала, задерживающего пассивный выход ионов калия из клетки по своему концентрационному градиенту через калиевые каналы — ин-

тегральные белки. Другие ионы (например, ионы натрия) участвуют в создании потенциала лишь в небольшой степени, поскольку проницаемость мембраны для них значительно ниже, чем для ионов калия, т. е. число открытых каналов для этих ионов в состоянии покоя невелико. Чрезвычайно важным условием для поддержания потенциала покоя является наличие в клетке (в клеточной мембране) ионного насоса (интегрального белка), который обеспечивает концентрацию ионов натрия внутри клетки на низком уровне и тем самым создает предпосылки, чтобы главными потенциалобразующими внутриклеточными ионами стали ионы калия. Небольшой вклад в потенциал покоя может вносить непосредственно и сам ионный насос, но при условии, что его работа в клетке электрогенна.

2.1.2.4. МЕХАНИЗМЫ ГЕНЕРАЦИИ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ

Кроме постоянно существующего в клетке «тока повреждения» — потенциала покоя Дюбуа-Реймоном были обнаружены при электрическом раздражении нерва быстрые колебания «тока повреждения», направленные в сторону его уменьшения. С помощью высокочувствительного гальванометра Бернштейну удалось приблизительно определить, как протекают во времени быстрые колебания потенциала, получившие в дальнейшем в отличие от потенциала покоя название *потенциала действия*. Длительность потенциала действия составляла тысячные доли секунды (мс).

Революционное значение имело использование в физиологическом эксперименте в начале 30-х годов XX в. Эрлангером и Гассером безынерционного регистрирующего прибора – электронного катодного осциллографа, включающего в себя электронный усилитель. Измерения с помощью катодного осциллографа показали, что в нервных волокнах возникают потенциалы действия, длительность которых у теплокровных животных составляет 0,4...2 мс. Определенные методические трудности возникли с измерением истинной амплитуды потенциала действия. Напомним, что согласно Бернштейну клеточная мембрана в состоянии возбуждения теряет избирательную проницаемость к какому-либо иону и становится в равной мере проницаемой для всех ионов, при этом потенциал покоя снижается до нуля. В начальных экспериментах из-за несовершенства методов работы с одиночными нервными волокнами и клетками измерения амплитуды потенциалов действия даже с использованием электронных усилителей и осциллографа давали не-

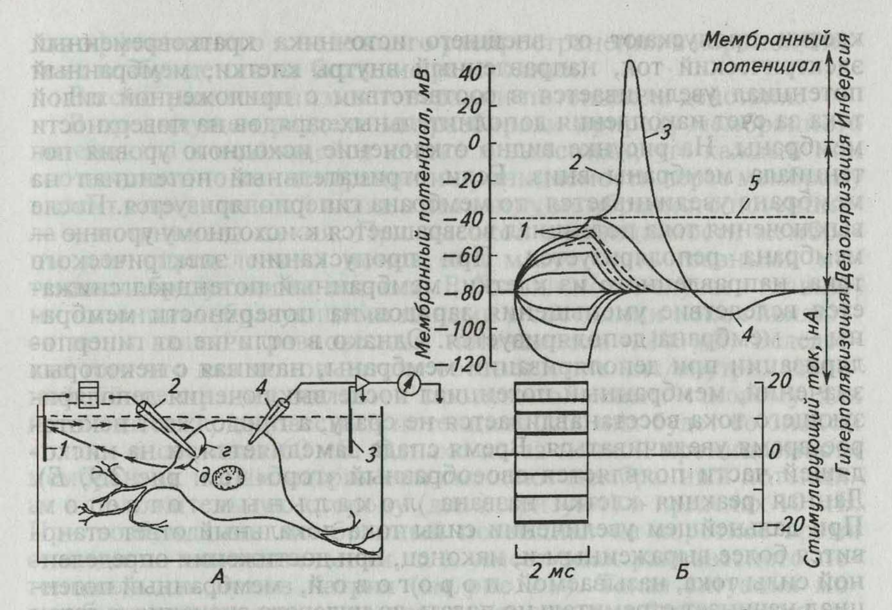


Рис. 2.9. Изменение мембранного потенциала нервной клетки при возбуждении:

А — схема установки для электрического раздражения и регистрации мембранного потенциала: *1, 2* — раздражающие электроды; *3, 4* — регистрирующие электроды; *стрелками* показано направление раздражающего электрического тока, деполяризующего (*д*) и гиперполяризующего (*г*) нервную мембрану; *Б* — изменение мембранного потенциала нервной клетки: *1* — локальный ответ; *2* — деполяризация мембраны (исчезновение заряда мембраны с последующей ее перезарядкой); *3* — реполяризация мембраны; *4* — следовая гиперполяризация; *5* — критический уровень деполяризации (порог возникновения потенциала действия); внизу — *отметка* стимулирующего тока; отклонение *вверх* — деполяризующий ток, отклонение *вниз* — гиперполяризующий ток

однозначные результаты, причем во всех случаях величина потенциала действия не превышала нескольких милливольт, что согласовывалось с положением Бернштейна. Усовершенствование методов исследования, и в частности применение внутриклеточной регистрации потенциалов с помощью микроэлектродов, показало, что амплитуда потенциала действия больше, чем потенциала покоя.

Рисунок 2.9 иллюстрирует изменение мембранного потенциала нервной клетки при возбуждении. Для измерения мембранного потенциала применили систему с микроэлектродом, введенным внутрь клетки, соединенным с электронным усилителем и катодным осциллографом. Клетку возбуждали кратковременными импульсами электрического тока различной полярности, подводимых с помощью микроэлектрода. В покое мембранный потенциал имеет отрицательный знак внутри клетки. Когда через мембрану

клетки пропускают от внешнего источника кратковременный электрический ток, направленный внутрь клетки, мембранный потенциал увеличивается в соответствии с приложенной силой тока за счет накопления дополнительных зарядов на поверхности мембраны. На рисунке видно отклонение исходного уровня потенциала мембраны вниз. Если отрицательный потенциал на мембране увеличивается, то мембрана гиперполяризуется. После выключения тока потенциал возвращается к исходному уровню — мембрана реполяризуется. При пропускании электрического тока, направленного из клетки, мембранный потенциал снижается вследствие уменьшения зарядов на поверхности мембраны — мембрана деполяризуется. Однако в отличие от гиперполяризации при деполяризации мембраны, начиная с некоторых значений, мембранный потенциал после выключения деполяризующего тока восстанавливается не сразу, а продолжает некоторое время увеличиваться. Время спада замедляется, и на нисходящей части появляется своеобразный «горб» (см. рис. 2.9, *Б*). Данная реакция клетки названа л о к а л ь н ы м о т в е т о м. При дальнейшем увеличении силы тока локальный ответ становится более выраженным и, наконец, при достижении определенной силы тока, называемой п о р о г о в о й, мембранный потенциал начинает стремительно падать до нулевого значения, а затем увеличивается в сторону положительного значения, т. е. внутренняя часть клеточной мембраны становится электроположительной. Достигнув определенной амплитуды, мембранный потенциал начинает снижаться несколько медленнее, чем в своей восходящей части. Перейдя нулевое значение, он возвращается к исходному, но не остается на этом уровне, а продолжает еще некоторое время падать до нового значения, более электронегативного, чем первоначальный потенциал покоя. Затем сравнительно медленно возвращается к исходному уровню (см. рис. 2.9, *Б*).

Длительность изменения мембранного потенциала — потенциала действия в части, превышающей исходную величину потенциала покоя, составляет у различных нервных клеток позвоночных животных 0,5...2 мс. Длительность же части, находящейся ниже первоначального уровня потенциала покоя, может быть в 2...3 раза больше длительности восходящей части потенциала действия. Следует отметить, что при вариациях раздражающего тока, имеющего амплитуду выше порогового значения, величина потенциала действия во всех случаях имела одинаковую амплитуду. Таким образом, при достижении порогового значения дальнейшая деполяризация мембраны, отвечающая за фазу подъема потенциала действия, становится лавинообразно нарастающей, самоусиливающейся (регенеративной) и не зависит уже от силы раздражающего электрического стимула, т. е. генерация потенциала действия происходит по принципу «все или ничего». Как увидим в дальнейшем, это свойство имеет чрезвычайно важное значение

для эффективного и надежного распространения в нервной системе возбуждения на большие расстояния.

Рассмотрим механизмы генерации потенциала действия.

В предыдущем разделе мы разбирали природу мембранного потенциала в покоящейся клетке и выяснили, что каждый ион соответственно концентрации и проницаемости через мембрану вносит определенный вклад в величину мембранного потенциала — потенциала покоя. При высокой проницаемости мембраны для определенных ионов они могут стать главными потенциалобразующими ионами. В большинстве случаев главными потенциалобразующими ионами в состоянии покоя являются ионы калия с равновесным потенциалом — 100 мВ. Вследствие того что для ионов натрия соотношение вне/внутриклеточной концентрации является противоположным таковому для ионов калия, равновесный потенциал для них будет со знаком «плюс» и составит 60 мВ. Однако из-за низкой проницаемости мембраны к ионам натрия они смещают мембранный потенциал в положительную сторону (деполяризуют) в пределах 10 мВ. При возбуждении мембранный потенциал на короткое время становится положительным, т. е. имеет знак равновесного потенциала для ионов натрия (см. рис. 2.9). Такая ситуация может быть при условии, что проницаемость мембраны увеличится для ионов натрия и будет намного превышать в это время проницаемость для ионов калия.

Действительно, проведенные в конце 30-х годов XX в. К. Коулом и Г. Кертисом опыты по измерению проницаемости, а точнее — проводимости нервной мембраны во время генерации потенциала действия четко продемонстрировали ее значительное увеличение. Стоит указать, что при проведении электрофизиологических опытов чаще всего оперируют термином «ионная проводимость». Несмотря на то что «ионная проводимость» и «ионная проницаемость» не одно и то же, эти свойства мембраны тесно связаны между собой и имеют одинаковую размерность — см/с. Проводимость мембраны служит мерой ее ионной проницаемости. Чем выше проводимость, тем больше ионов может пересечь мембрану за единицу времени по ионным каналам под действием электрической силы — разности потенциалов. В пользу генерации потенциалов действия за счет ионов натрия свидетельствовали также и результаты экспериментов с вариацией во внешней среде ионов натрия. При частичной замене ионов натрия на другие одновалентные ионы, например ионы холина, амплитуда потенциалов действия уменьшалась, а при полной замене потенциалы действия не генерировались в ответ на электрическое раздражение.

Существенный вклад в развитие «натриевой гипотезы» генерации потенциалов действия внесли классические работы А. Ходжкина, А. Хаксли и Б. Катца. Ими было показано, что проводи-

мость мембраны для ионов натрия зависит от величины мембранного потенциала. Сделать это удалось с введением в начале 50-х годов XX в. в практику физиологического эксперимента методики, позволяющей с высокой точностью фиксировать потенциал на мембране на различных значениях. Эта методика была сначала использована для измерения ионных токов на так называемых «гигантских» нервных волокнах головоногих моллюсков — кальмарах и каракатицах, которые имеют действительно чрезвычайно большой диаметр — 1,5...2 мм, тогда как максимальный диаметр отдельных нервных волокон у позвоночных животных 0,01...0,015 мм. Затем различные модификации этой методики были успешно применены на отдельных нервных клетках и волокнах позвоночных животных.

При обычной методике электрического раздражения и регистрации потенциалов действия не удается проследить динамику ионного тока через мембрану в зависимости от величины мембранного потенциала, поскольку после превышения порогового значения процесс изменения мембранного потенциала становится взрывоподобным, неуправляемым (см. рис. 2.9). Согласно новой методике мембранный потенциал фиксируется с помощью электронной системы обратной связи (усилителя обратной связи). Его можно изменять на строго определенную величину, но при этом возникновение регенеративного взрывоподобного изменения не происходит. Согласно закону Ома напряжение на мембране $E_м$, ее проводимость G и сила ионного тока I, проходящего через мембрану, связаны соотношением

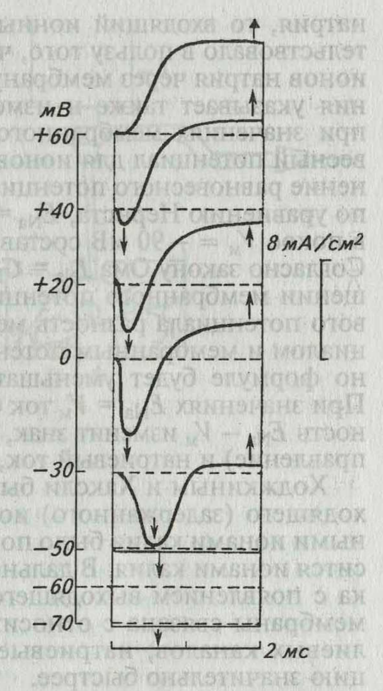
$$E_м = I/G. \qquad (19)$$

Таким образом, если напряжение на мембране поддерживается постоянным, то изменение тока будет однозначно связано с изменением проводимости мембраны, которое, в свою очередь, обусловлено активированием (открыванием) или инактивированием (закрыванием) ионных каналов. При помощи усилителя обратной связи мембранный потенциал сравнивается с потенциалом, который мы задаем на мембране. Любое отклонение мембранного потенциала от заданного усиливается усилителем обратной связи, и на его выходе возникает управляющий ток. Этот ток течет через электроды, находящиеся по обе стороны мембраны, в таком направлении, что мембранный потенциал вновь становится равным заданному. Ток от усилителя обратной связи можно легко измерить, причем он будет равен по величине току, проходящему через каналы при соответствующем напряжении на мембране.

Каким же образом будет изменяться ток через мембрану нервного волокна при различных фиксированных значениях потенциала? Будем изменять мембранный потенциал в той же последовательности, как это делалось в опытах без фиксации напряжения

Рис. 2.10. Ионный ток через нервную мембрану при различных фиксированных значениях мембранного потенциала

Исходное значение мембранного потенциала 60 мВ. Мембранный потенциал смещается и поддерживается в течение 2 мс с помощью усилителя обратной связи на установленном уровне — показано *пунктирной горизонтальной* линией. Ионный ток в соответствии со значением мембранного потенциала имеет определенную форму. Для каждого значения мембранного потенциала кривая ионного тока — *непрерывная* линия, наложенная на прерывистую прямую. *Стрелками вниз* показано направление входящего ионного тока, *стрелкой вверх* — выходящего ионного тока



(см. рис. 2.9). Начнем с гиперполяризации мембраны (стимулы этой полярности не вызывают генерацию потенциала действия). При смещении мембранного потенциала в отрицательную сторону через мембрану начинает течь небольшой ток, направленный внутрь и сохраняющийся в течение всего времени гиперполяризации (рис. 2.10). Такой же ток течет через мембрану и при ее деполяризации, если величина деполяризации не превышает пороговой величины для возникновения потенциала действия. При превышении этой величины ионный ток через мембрану имеет большую величину и более сложное изменение во времени. Вначале кривая отклоняется вниз, что соответствует возникновению входящего внутрь клетки тока. Достигнув максимума при данном значении напряжения на мембране, ток начинает уменьшаться до нуля. Длительность этой части тока составляет 1...2 мс. При достижении нулевого значения ток начинает увеличиваться в противоположную сторону и затем выходит на плато. Дальнейшее увеличение фиксированного деполяризующего напряжения на мембране сопровождается сначала увеличением максимальной величины входящего ионного тока. Затем его амплитуда начинает уменьшаться, а при напряжении на мембране около +60 мВ входящий ток сначала становится равным нулю и далее меняет свое направление на выходящий.

Были проведены опыты, аналогичные экспериментам по влиянию замены ионов натрия на ионы холина на амплитуду потенциалов действия. Оказалось, что при замене в окружающей среде ионов натрия на ионы холина входящий ток исчезал. При этом выходящий ток оставался неизменным. Если нервное волокно вновь оказывалось в среде с нормальной концентрацией ионов

натрия, то входящий ионный ток восстанавливался. Это свидетельствовало в пользу того, что входящий ток обусловлен входом ионов натрия через мембрану в клетку. В пользу данного положения указывает также и изменение направления входящего тока при значениях мембранного потенциала, превышающих равновесный потенциал для ионов натрия. Как уже говорилось, отклонение равновесного потенциала для ионов натрия, вычисленного по уравнению Нернста, $E_{Na} = +60$ мВ от мембранного потенциала в покое $V_м = -90$ мВ составляет $E_{Na} - V_м = 60 - (-90) = 150$ мВ. Согласно закону Ома $I_{Na} = G_{Na}(E_{Na} - V_м)$. Следовательно, при смещении мембранного потенциала в сторону равновесного натриевого потенциала разность между равновесным натриевым потенциалом и мембранным потенциалом будет уменьшаться и согласно формуле будет уменьшаться входящий натриевый ток (I_{Na}). При значениях $E_{Na} = V_м$ ток будет равен нулю, а при $V_м > E_{Na}$ разность $E_{Na} - V_м$ изменит знак, соответственно изменит знак (т. е. направление) и натриевый ток, он станет выходящим.

Ходжкиным и Хаксли была также исследована и природа выходящего (задержанного) ионного тока. В опытах с радиоактивными ионами калия было показано, что задержанный ток переносится ионами калия. В дальнейшем было обнаружено, что задержка с появлением выходящего калиевого тока при деполяризации мембраны связана с относительно медленным открыванием калиевых каналов; натриевые каналы реагируют на деполяризацию значительно быстрее.

2.1.2.5. ИОННЫЕ КАНАЛЫ

Логическим продолжением изучения ионных механизмов возбуждения нервных и мышечных клеток явилась разработка методики для регистрации токов через одиночные каналы. В 1980 г. немецкие ученые Ф. Сигворс и Э. Неер с помощью метода локальной фиксации смогли зарегистрировать ток через одиночный натриевый канал, открытый (активированный) с помощью деполяризации мембраны. Для этого они использовали стеклянную микропипетку (внешний диаметр кончика 2 мкм, внутренний около 0,5 мкм), в которую втягивали с помощью небольшого вакуума участок мембраны нервной клетки (рис. 2.11, *А, Б*). Клеточная мембрана плотно контактировала с кончиком пипетки, что препятствовало утечке тока. На ограниченном микропипеткой пространстве клеточной мембраны могли оказаться 1...2 отдельных канала. Ток, протекающий через открытый канал, подавался на вход усилителя, с помощью которого напряжение на данном участке мембраны фиксировалось по тому же принципу, как и в методике фиксации напряжения на всем участке мембраны нервного волокна или клетки. Оказалось,что токи через одиноч-

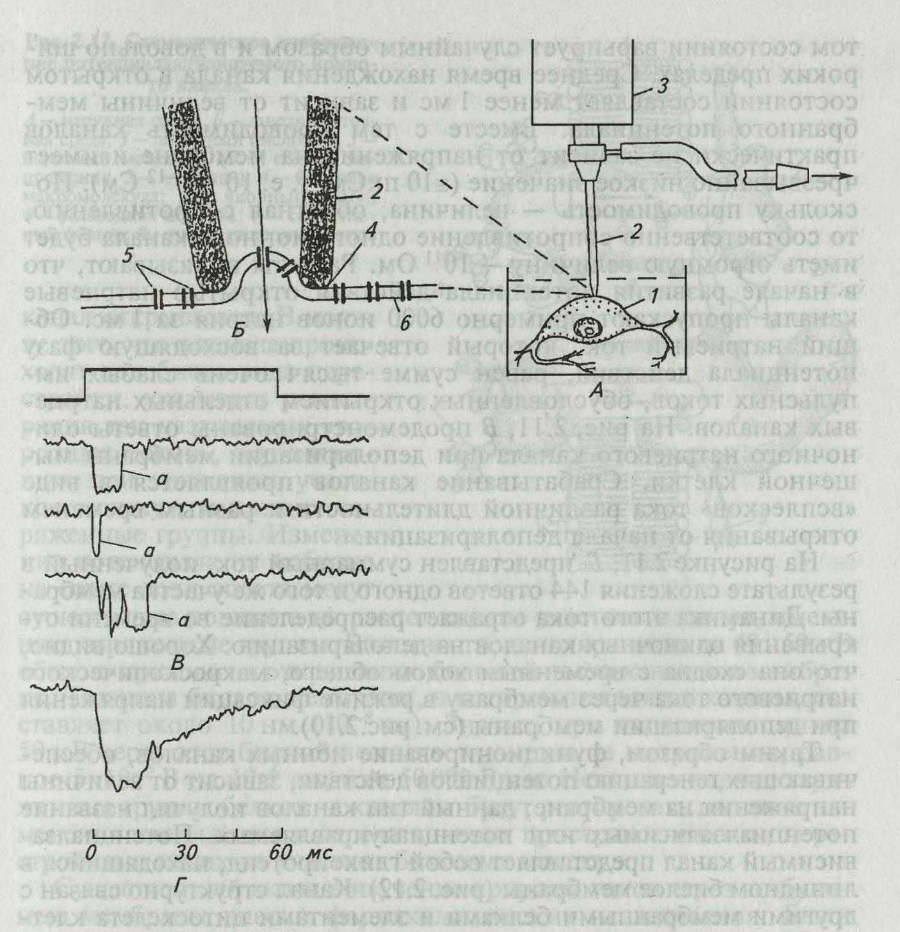


Рис. 2.11. Ионные токи одиночных ионных каналов:

А — схематическое изображение экспериментальной установки: *1* — нервная клетка; *2* — микропипетка; *3* — усилитель; *стрелкой* показано подведение небольшого вакуума для присасывания кончика микропипетки к участку мембраны нервной клетки; *Б* — в увеличенном масштабе показано прикрепление с помощью небольшого вакуума кончика микропипетки к участку мембраны нервной клетки: *2* — кончик микропипетки; *4* — высокоомный контакт между стенками пипетки и мембраной; *5* — ионные каналы; *6* — клеточная мембрана; *стрелкой* показано направление тока через открытый канал; *В* — электрические ответы одиночных каналов (*а*): *вверху* — ступенчатообразный деполяризационный сдвиг мембранного потенциала; *Г*: *вверху* — суммарный ионный ток из 144 ответов одиночных ионных каналов; *внизу* — калибровка времени 60 мс

ные каналы подчиняются закону «все или ничего», имеют ступенчатообразную форму с быстрым фронтом нарастания и спада, также одинаковы по амплитуде для разных каналов (рис. 2.11, *В*). Интересно отметить, что длительность пребывания каналов в откры-

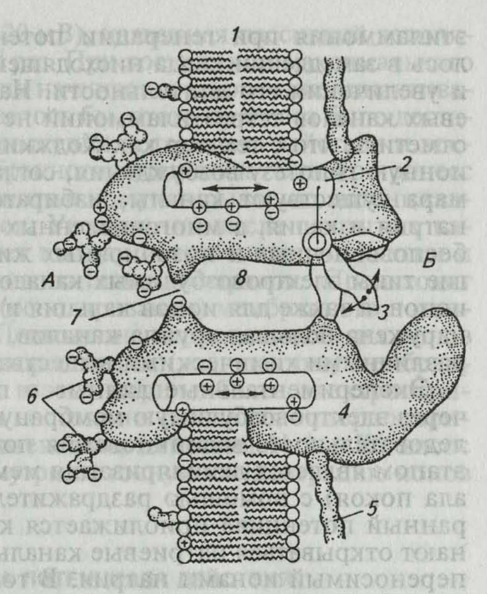
том состоянии варьирует случайным образом и в довольно широких пределах. Среднее время нахождения канала в открытом состоянии составляет менее 1 мс и зависит от величины мембранного потенциала. Вместе с тем проводимость каналов практически не зависит от напряжения на мембране и имеет чрезвычайно низкое значение (≅10 пкСм, т. е. $10 \cdot 10^{-12}$ См). Поскольку проводимость — величина, обратная сопротивлению, то соответственно сопротивление одного ионного канала будет иметь огромную величину — 10^{11} Ом. Расчеты показывают, что в начале развития потенциала действия открытые натриевые каналы пропускают примерно 6000 ионов натрия за 1 мс. Общий натриевый ток, который отвечает за восходящую фазу потенциала действия, равен сумме тысяч очень слабых импульсных токов, обусловленных открытием отдельных натриевых каналов. На рис. 2.11, *В* продемонстрированы ответы одиночного натриевого канала при деполяризации мембраны мышечной клетки. Срабатывание каналов проявляется в виде «всплесков» тока различной длительности и разным временем открывания от начала деполяризации.

На рисунке 2.11, *Г* представлен суммарный ток, полученный в результате сложения 144 ответов одного и того же участка мембраны. Динамика этого тока отражает распределение во времени открывания одиночных каналов на деполяризацию. Хорошо видно, что она сходна с временны́м ходом общего, макроскопического натриевого тока через мембрану в режиме фиксации напряжения при деполяризации мембраны (см. рис.2.10).

Таким образом, функционирование ионных каналов, обеспечивающих генерацию потенциалов действия, зависит от величины напряжения на мембране; данный тип каналов получил название потенциалзависимых или потенциалуправляемых. Потенциалзависимый канал представляет собой гликопротеид, находящийся в липидном бислое мембраны (рис. 2.12). Канал структурно связан с другими мембранными белками и элементами цитоскелета клетки. Макромолекула натриевого канала включает 1800...4000 аминокислот, организованных в одну или несколько полипептидных цепей с сотнями ковалентно связанных полисахаридных остатков на наружной поверхности. Гидрофильные аминокислоты выстилают стенки поры, а гидрофобные контактируют с липидами бислоя. В канале выделяют внутреннее и наружное устья, пору, которая с помощью специального механизма может открываться и закрываться, и селективный фильтр, являющийся самой узкой частью поры для прохода ионов. Механизм, ответственный за открывание канала, получил название воротного и представляет собой некую заряженную структуру. Вероятно, в покое потенциалзависимый канал (например, натриевый канал) механически закрыт этой заряженной структурой. При деполяризации мембраны размеры или расположение этой структуры изменяются так, что

Рис. 2.12. Схематическое изображение потенциалактивируемого ионного канала:

А — наружная среда; *Б* — внутриклеточная среда; *1* — липидный бислой; *2, 3* — воротный механизм (*2* — сенсор напряжения, *3* — «ворота»); *4* — белковая макромолекула; *5* — якорный белок; *6* — углеводная цепочка; *7* — селективный фильтр; *8* — пора для прохода ионов



канал открывается. В пользу того, что в канале происходят подобного вида перестройки, указывает регистрация так называемых «воротных токов», возникающих при движении участков молекул, имеющих заряженные группы. Изменения потенциала на мебране на сотые доли вольта могут существенно повлиять на расположение участков молекул, имеющих заряженные группы. В частности, деполяризация на 40...50 мВ обычно приводит к открыванию большей части каналов в мембране. Толщина бислоя мембраны, в котором находятся каналы, составляет около 10 нм (10^{-8} см). Значит, при деполяризации на 50 мВ через этот бислой возникает изменение напряжения, равное $5 \cdot 10^{-2}$ В на 10^{-6} см, или 50 000 В/см. Несомненно, что заряженные группы белков — каналов будут реагировать на такие изменения напряжения и отвечать на них пространственными перестройками каких-то участков белковых молекул.

Существенный вклад в изучение природы токов через возбудимые мембраны внесли фармакологические исследования. Были найдены химические вещества (химические инструменты), которые избирательно (селективно) могли блокировать натриевый и калиевый ток — натриевые и калиевые каналы. Так, *тетродотоксин* — вещество, выделенное из внутренних органов рыбы иглобрюха (рыбы, обитающей у берегов Японии), способен входить в натриевые каналы и блокировать их. Опыты, проведенные на различных видах нервных клеток, показали, что тетродотоксин полностью подавляет потенциалзависимую натриевую проводимость, возникшую в норме при деполяризации; в то же время задержанный калиевый ток оставался неизменным. Кинетические особенности блокирования натриевых каналов свидетельствуют о том, что каждая молекула тетродотоксина связывается с одним каналом. Для калиевых каналов также был найден селективный блокатор — им оказался *тетраэтиламмоний*. Действие ионов тетра-

этиламмония при генерации потенциалов действия проявлялось в замедлении спада нисходящей части потенциала действия и увеличении его длительности. На функционирование натриевых каналов тетраэтиламмоний не оказывал влияния. Следует отметить, что с тех пор как Ходжкин и Хаксли выдвинули свою ионную гипотезу возбуждения, согласно которой в аксоне кальмара существуют каналы, избирательно пропускающие ионы натрия и калия, в многочисленных опытах на нервных клетках беспозвоночных и позвоночных животных были найдены другие типы электровозбудимых каналов для натриевых и калиевых ионов, а также для ионов кальция и хлора. Кроме того, была обнаружена большая группа каналов, работа которых управляется различными химическими веществами.

Экспериментальные данные о прохождении ионных токов через электровозбудимую мембрану позволяют проследить последовательность возникновения потенциала действия. Первым этапом является деполяризация мембраны (снижение потенциала покоя) с помощью раздражителя. По мере того как мембранный потенциал приближается к пороговому уровню, начинают открываться натриевые каналы и возникает входящий ток, переносимый ионами натрия. В том случае, если мембранный потенциал ниже порогового, выход ионов калия через калиевые каналы, которые в большом количестве открыты в состоянии покоя, компенсирует вход положительных зарядов, обусловленных натриевым током, и потенциалы действия не возникают. Пороговое же значение мембранного потенциала заключается в том, что вход ионов натрия начинает преобладать над выходом ионов калия. Достигнув порогового значения, входящий ток вызывает еще большую деполяризацию мембраны. Эта деполяризация приобретает самоускоряющийся регенеративный характер: вход в клетку положительных зарядов приводит к сдвигу внутриклеточного потенциала в положительную сторону, при этом открываются новые натриевые каналы, вход ионов натрия усиливается и внутренняя поверхность клеточной мембраны становится еще более положительной.

Эти процессы обусловливают фазу нарастания потенциала действия. По мере того как мембранный потенциал приближается к равновесному потенциалу для ионов натрия, ЭДС, действующая на ионы натрия и равная разности между значением мембранного потенциала и равновесным натриевым потенциалом, все более снижается. Вследствие этого скорость изменения потенциала действия начинает снижаться, и так до тех пор, пока амплитуда потенциала действия не достигнет максимального значения, равного равновесному потенциалу для ионов натрия. Максимальное значение потенциала действия примерно на 120 мВ положительнее, чем потенциала покоя. Следовательно, в результате самоускоряющейся деполяризации мембраны первичная пороговая деполяри-

зация (составляющая около 20 мВ), названная пассивной деполяризацией, усиливается в 5...6 раз. При достижении максимального значения потенциала действия начинается закрывание (инактивация) натриевых каналов. Казалось бы, этого процесса было достаточно для постепенного уменьшения потенциала действия и восстановления исходного мембранного потенциала. Однако процесс ускоряется благодаря дополнительному открыванию потенциалзависимых калиевых каналов. Увеличение числа открытых калиевых каналов способствует выходу ионов калия из клетки и соответственно удалению положительных зарядов. Происходит более быстрое возвращение (реполяризация) мембранного потенциала к исходному уровню. Повышенная проводимость для ионов калия сохраняется еще некоторое время (мс), поэтому мембранный потенциал становится в этот период более электроотрицательным, чем в исходном состоянии (следовая гиперполяризация). После окончания потенциала действия $Na^+ - K^+$ насос восстанавливает исходную внутриклеточную концентрацию ионов калия и натрия.

2.1.2.6. СВОЙСТВА ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ

Благодаря теории ионного возбуждения Ходжкина — Хаксли, что является существенным доказательством ее правильности, стало возможным объяснить с помощью основных ее положений свойства потенциала действия, а также механизмы его распространения в нервных и мышечных клетках.

Аккомодация. Закон раздражения Дюбуа-Реймона. Как было выяснено, для того чтобы возник потенциал действия, необходимо деполяризовать мембрану до порогового значения. Однако ни пороговый раздражающий ток, ни пороговый потенциал не имеют определенной величины, поскольку зависят от нескольких факторов, в том числе и от скорости деполяризации мембраны. Зависимость порога возникновения потенциала действия от скорости нарастания раздражающего тока получила название закона раздражения Дюбуа-Реймона, суть которого состоит в том, что для достижения порога раздражения сила тока должна нарастать с определенной скоростью. При медленном нарастании силы тока возбуждение не наступает (рис. 2.13). Это явление, названное *аккомодацией*, связано со свойствами инактивации (закрывания) натриевых каналов и активации калиевых каналов при длительной деполяризации. В частности, повышение мембранного потенциала к пороговому уровню вызывает открывание натриевых каналов и соответственно возникновение входящего натриевого тока. Однако, если скорость этого процесса недостаточна, часть натриевых каналов успевает закрыться. В то же время при деполяризации происходит активация калиевых кана-

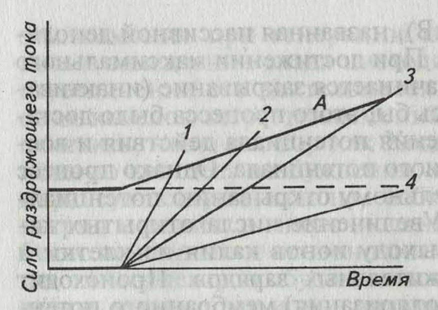


Рис. 2.13. Схема, поясняющая аккомодацию в электровозбудимой мембране:

А — кривая повышения порога возбуждения; *1...4* — нарастание силы раздражающего импульса с различной скоростью

лов, у которых в отличие от натриевых инактивация не происходит. Таким образом, ослабляется входящий натриевый ток и усиливается выходящий калиевый ток. Все это замедляет или блокирует развитие регенеративного процесса.

Закон длительности раздражения. Закон Дюбуа-Реймона тесно связан с другим необходимым условием наступления возбуждения — определенной длительности раздражения. Исследованию данной проблемы были посвящены многочисленные работы, начатые еще в конце XIX в., экспериментальные данные которых позволили сделать вывод, что порог возбуждения не может быть достигнут, если раздражение длится очень долго, но сила его мала, или сила раздражения велика, но действует очень короткий промежуток времени. Кривая, выражающая зависимость необходимой силы тока от времени раздражения нервного волокна, имеет вид гиперболы и никогда полностью не приближается к осям координат (рис. 2.14). Начиная с некоторого момента кривая идет параллельно оси абсцисс — оси времени, т. е. сила ниже порого-

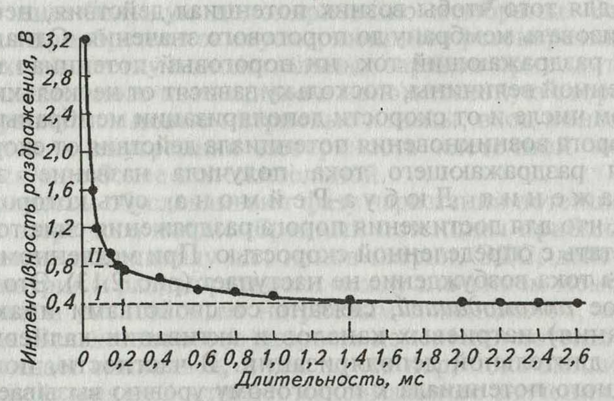


Рис. 2.14. Кривая «сила — длительность» для возникновения потенциала в нерве:

I: по оси ординат — реобаза, по оси абсцисс — полезное время;
II: по оси ординат — двойная реобаза, по оси абсцисс — хронаксия

вой не вызывает возбуждения ни при какой длительности раздражения — время бесполезно. И наоборот, начиная с пороговой силы, время становится значимым (полезным) для раздражения. По существу, «полезное время» — это критическая длительность действия наименьшего тока, способного вызвать возбуждение. Применимо к нервной или мышечной клетке это возникновение потенциала действия. Для того чтобы импульс тока мог изменить мембранный потенциал и вызвать потенциал действия, через мембрану должно пройти некоторое минимальное количество электричества Q, которое, как известно, измеряется как произведение силы тока I на время t: $Q = It$. Из соотношения следует, что по мере сокращения длительности тока необходимо увеличить его силу, чтобы он сохранял эффективность в качестве раздражителя.

Для импульсов большой длительности существует некоторая минимальная сила тока, достаточная для возбуждения. Более слабый ток из-за того что мембрана в покое имеет определенную проводимость для ионов калия, не способен вызвать необходимое смещение трансмембранной разности потенциалов и запустить регенеративный процесс генерации потенциала действия. Таким образом, «полезное время» может свидетельствовать об уровне возбудимости ткани: чем короче «полезное время», тем более возбудимыми являются ткани и быстрее реагируют на раздражитель. Это положение с начала XX в. успешно используется в клинической и лабораторной практике. Вместе с тем следует, что точное измерение «полезного времени» затруднительно, поскольку в этой части кривой значительные изменения времени соответствуют очень малым изменениям порога раздражения (см. рис. 2.14). Поэтому французским исследователем Лапиком было предложено измерять в качестве порога времени минимальную длительность раздражителя при его силе, равной двум порогам, и при условии, что сила порогового раздражителя измерена при длительностях, превышающих «полезное время». Временные интервалы и значения силы раздражителя получили специальные названия и используются по настоящее время. Пороговая сила была обозначена как *реобаза*, а необходимое время раздражения при силе раздражения, равной двум реобазам, — *хронаксия*. Хронаксия — величина переменная и зависит от многих факторов: структуры ткани, ее функционального состояния и всего организма в целом. Кривые «сила — длительность» для разных тканей и органов подобны по форме, но отличаются во времени. Например, у лошади и жвачных животных хронаксия двигательных нервов колеблется от 0,09 до 0,2 мс, а скелетных мышц — от 0,2 до 0,4 мс; самая большая хронаксия у гладких мышц желудка, кишечника и матки, измеряемая десятками и сотнями миллисекунд.

Рефрактерность. После окончания возбуждения в нервных или мышечных клетках или, другими словами, после окончания в них потенциала действия наступает состояние временной невозбуди-

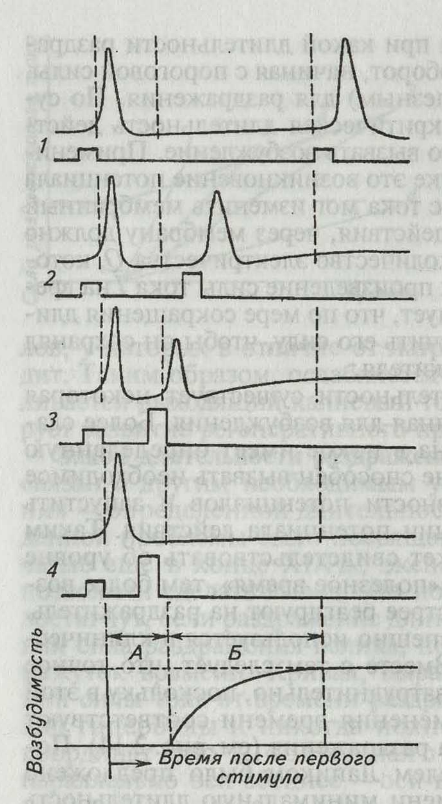


Рис. 2.15. Периоды рефрактерности (снижения возбудимости) при генерации потенциала действия:

верхняя запись — потенциалы действия, генерируемые на электрическое раздражение, *нижняя* запись — отметка электрического раздражения; *А* — период абсолютной рефрактерности; *Б* — период относительной рефрактерности; *1...4* — периоды рефрактерности

мости — р е ф р а к т е р н о с т и. Наличие фазы рефрактерности, сопровождающее окончание возбуждения, было впервые установлено в конце XIX в. Мареем на сердце лягушки. Он обнаружил, что после сокращения сердца очередное сокращение нельзя вызвать в течение периода, равного десятым долям секунды, независимо от амплитуды и длительности раздражающего стимула. В нервных клетках период невозбудимости оказался значительно короче, чем в мышечных. При уменьшении интервала раздражения между двумя раздражающими электрическими стимулами величина потенциала действия в ответ на второй стимул становится все ниже и ниже. А если повторный стимул наносится во время генерации потенциала действия или сразу же после его окончания, то второй потенциал действия не генерируется (рис. 2.15). Период, в течение которого потенциал действия на второй раздражающий стимул не возникает, получил название *абсолютного рефрактерного периода*. Он составляет для нервных клеток позвоночных животных 1,5...2 мс. После периода абсолютной рефрактерности наступает *относительный рефрактерный период*, который характеризуется: 1) повышенным порогом раздражения по сравнению с исходным состоянием (т. е. для того чтобы возник повторный потенциал действия, необходим ток большей величины); 2) снижением амплитуды потенциала действия. По мере окончания периода относительной рефрактерности возбудимость повышается до исходного уровня и величина порогового раздражения уменьшается также до первоначального значения.

Наличие периодов абсолютной и относительной рефрактерности легко объяснимо на основании данных о динамике активации и инактивации натриевых и калиевых ионных каналов во время

генерации потенциала действия. Так, в период абсолютной рефрактерности во время нисходящей части потенциала действия повышается калиевая проводимость за счет открывания дополнительных калиевых каналов и снижается натриевая проводимость за счет инактивации натриевых каналов. Поэтому даже при больших значениях деполяризующего тока не удается активировать такое число натриевых каналов, чтобы выходящий натриевый ток мог бы превысить увеличенный выходящий калиевый ток и снова запустить регенеративный процесс. Во время относительного рефрактерного периода деполяризующий сигнал достаточно большой амплитуды может активировать воротный механизм натриевых каналов так, что, несмотря на большое число открытых калиевых каналов, натриевая проводимость увеличивается и вновь возникает потенциал действия. Вместе с тем из-за увеличенной проводимости мембраны к ионам калия и остаточной натриевой инактивации повышение мембранного потенциала не будет уже столь близко к значению равновесного натриевого потенциала, поэтому потенциал действия будет меньшим по амплитуде.

2.1.2.7. РАСПРОСТРАНЕНИЕ ВОЗБУЖДЕНИЯ

Нервные клетки способны передавать возникшее в них возбуждение другим клеткам: нервным или же клеткам других органов — мышечным, секреторным, расположенным от сомы возбужденной нервной клетки иногда на довольно значительных расстояниях (до 1 м). Несмотря на большое разнообразие нервных клеток в организме, сообщаются они между собой с помощью двух основных типов электрических сигналов: 1) медленно изменяющихся, градуальных, т. е. не имеющих фиксированную амплитуду, и 2) импульсных потенциалов с определенной амплитудой, возникающих по закону «все или ничего» — потенциалов действия. Возбуждение из нервных клеток распространяется по их отросткам — нервным волокнам (аксонам или дендритам). По своему строению нервные волокна с точки зрения электропроводящих путей подобны в какой-то мере проложенному под морской водой электрическому кабелю. При этом цитоплазма волокна, представляющая солевой раствор и хорошо проводящая электрический ток, служит аналогом металлического проводника. Немиелинизированные нервные волокна покрыты мембраной, которая проводит электрический ток значительно хуже — аналог изолирующей оболочки кабеля. Идеальным изолятором является миелиновая оболочка мякотных волокон, но она местами прерывается проводящей клеточной мембраной через 0,9...2 мм. Роль морской воды, которая, как известно, по своему составу представляет солевой раствор, играет внеклеточная жидкость. При поступлении электрического сигнала в наш биологический кабель

электрический ток будет распространяться по нему в соответствии с его электрическими свойствами, а точнее — в соответствии с его электрическим сопротивлением ионному току цитоплазмы и мембраны.

Эти свойства можно проиллюстрировать с помощью эквивалентной электрической схемы (рис. 2.16), в которой участки цитоплазмы и мембраны соответственно обозначены сопротивлениями r_i и r_m. Сопротивления изображены как дискретные элементы лишь для удобства, на самом деле такого разделения в немиелинизированных нервных волокнах нет. Для миелинизированного нервного волокна r_m обозначает только сопротивление мембраны в области перехвата Ранвье. Сопротивление волокна на участке, покрытом миелином, имеет очень большую величину по сравнению с сопротивлением мембраны перехвата Ранвье, и поэтому им можно пренебречь. В этом случае дискретность элементов на схе-

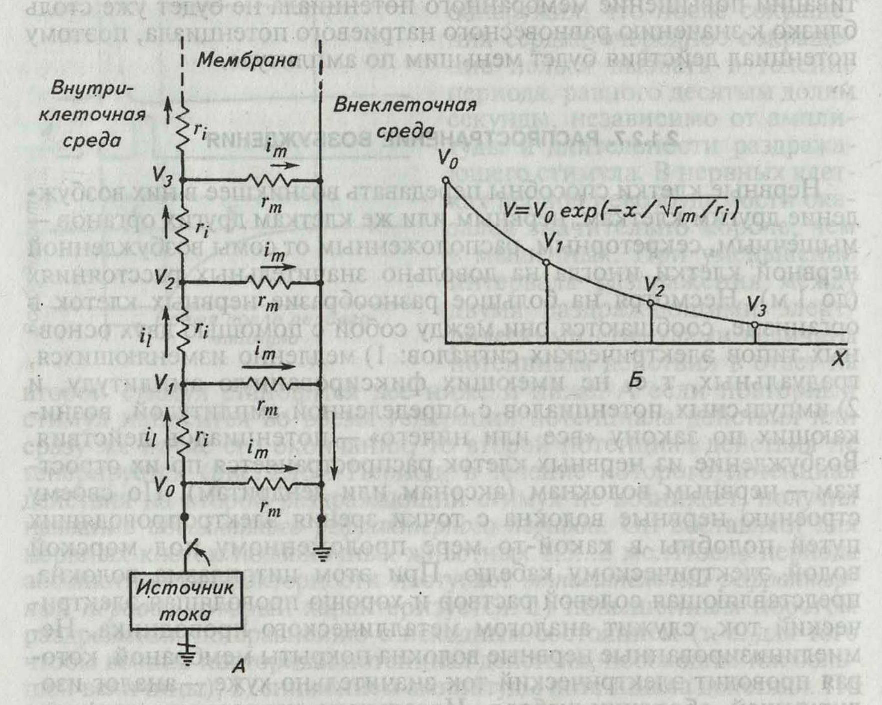


Рис. 2.16. Свойства (кабельные) нервного волокна:

А — эквивалентная электрическая схема: r_i — электрическое сопротивление участка цитоплазмы; r_m — электрическое сопротивление участка мембраны; i_l — ионный ток в цитоплазме; i_m — ионный ток через мембрану; ***стрелками*** показано направление ионного тока; V_0, V_1, V_2, V_3 — потенциалы в точках цитоплазмы волокна, удаленных на различные расстояния от источника тока; *Б* — экспоненциальное затухание электрического сигнала V_0 с увеличением расстояния *X* вдоль нервного волокна

ме приобретает электрофизиологический смысл. На схеме стрелками показано ветвление электрического тока от источника. Согласно первому закону Кирхгофа сумма всех токов, выходящих из источника тока, должна быть равна сумме всех токов, входящих в него. Из этого закона, а также закона Ома следует, что в точках ветвления ток будет распределяться таким образом, что его величина через отходящий от этой точки участок будет пропорциональна электрическому сопротивлению данного участка. При включении ток соответственно распределится по всем параллельно и продольно расположенным сопротивлениям. Так, при каждом увеличении продольного сопротивления r_i продольный ток будет уменьшаться, поскольку при последовательном соединении сопротивления складываются. В каждой точке ветвления ток будет распределяться. Часть его будет уходить через сопротивление мембраны r_m, а часть — через r_i. В результате этого трансмембранный ток, текущий через r_m, будет уменьшаться по мере удаления от источника тока и в конце концов будет равен нулю. Математический анализ характера снижения трансмембранных потенциалов в различных участках нервного волокна показал, что он зависит от соотношения между электрическими сопротивлениями этих участков и имеет вид экспоненты (см. рис. 2.16).

Из схемы следует, что распространение ионного тока вдоль цитоплазмы происходит с меньшей степенью затухания, чем меньше ее продольное электрическое сопротивление. В то же время уменьшение сопротивления мембраны усиливает утечку тока во внешнюю среду и способствует более быстрому затуханию тока вдоль волокна. Электрический ток распространяется с меньшими потерями вдоль миелинизированного нервного волокна, поскольку изолирующие свойства миелиновой оболочки снижают утечку тока через поверхность волокна. Вместе с тем вычисления и измерения электрического сопротивления мембраны и цитоплазмы показали, что даже в самых толстых нервных волокнах позвоночных животных их значения составляют миллионы ом. Проходя через такое сопротивление, электрический ток значительно снижает свою величину, поэтому электрический импульс может пассивно распространяться в этих волокнах на расстояние в несколько миллиметров. Таким образом, данный способ распространения электрического потенциала (электрического возбуждения) неприемлем для нервных клеток, имеющих волокна протяженностью несколько десятков или сотен миллиметров. В этих случаях в клетках для распространения возбуждения участвует регенеративный механизм генерации электрического возбуждения.

В предыдущем разделе мы выяснили, что в покое нервная клетка имеет мембранный потенциал отрицательной полярности на внутренней стороне мембраны, причем он имеет одинаковую величину и полярность и в соме, и в нервных отростках. Допустим, в результате воздействия какого-либо внешнего или внутреннего

источника раздражения определенный участок нервного волокна возбуждается. В соответствии с этим лавинообразно увеличивается проводимость для ионов натрия и внутренняя поверхность мембраны становится на время положительной. В соответствии с законами электричества электрический (ионный) ток будет распространяться от положительного полюса к отрицательному. Петли тока будут проходить вдоль нервного волокна по цитоплазме и через мембрану невозбужденных участков. В результате мембранный потенциал будет сдвигаться к пороговому значению, и в случае его превышения проницаемость ионов натрия начнет регенеративно увеличиваться с последующим возникновением потенциала действия. Появление потенциала действия в новом участке вызывает местные токи, деполяризующие и возбуждающие следующие участки нервного волокна (рис. 2.17, *А*).

Мы описали процесс распространения потенциала действия в немиелинизированном нервном волокне. В миелинизированном волокне он будет несколько иной. В частности, из-за того что участки мембраны между перехватами Ранвье покрыты миелином, весь возбуждающий местный ток будет воздействовать только на мембрану в области перехвата Ранвье и возникновение очередного потенциала действия будет происходить только в последующем перехвате (рис. 2.17, *Б*). Если распространение в безмякотном нервном волокне происходит плавно и напоминает движение горящего участка в бикфордовом шнуре взрывного устройства, то в мякотном волокне возбуждение будет распространяться скачкообразно, или, как часто используют термин, сальтаторно, от перехвата к перехвату. Таким образом, распространяющийся по нервному волокну сигнал постоянно усиливается и поддерживается на одинаковом уровне. Порог деполяризации для возбуждения мембраны составляет около 20 мВ, тогда как обычная деполяризация мембраны при максимальной амплитуде потенциала действия равна 100...120 мВ. Следовательно, при генерации потенциала действия происходит усиление электротонического сигнала в 5...6 раз. Нужно отметить, что ток, входящий в нервное волокно в месте возбуждения, частично распространяется и назад, т. е. в направлении, противоположном нервному импульсу. Однако этот

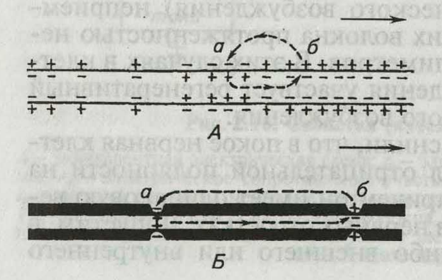


Рис. 2.17. Распространение нервного импульса в немиелинизированном (*А*) и миелинизированном (*Б*) нервном волокне:

а — возбужденный (деполяризованный) участок мембраны нервного волокна; *б* — участок мембраны нервного волокна, находящийся в состоянии покоя. Прерывистыми стрелками показано распространение ионного тока. *Вверху* стрелка указывает направление распространения нервного импульса

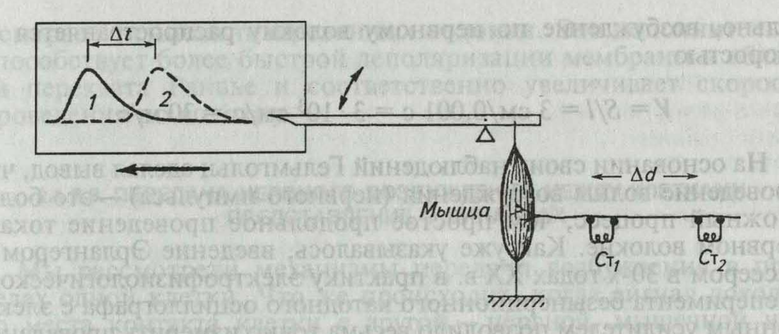


Рис. 2.18. Экспериментальная установка для измерения скорости распространения нервного возбуждения (схема Гельмгольца):

1 — сокращение мышцы, записанное на движущейся ленте кимографа при раздражении нерва стимулирующими электродами $Ст_1$; *2* — аналогичное сокращение, вызванное стимулирующими электродами $Ст_2$; Δd — расстояние между двумя точками стимуляции нервного ствола; Δt — время между максимальными значениями сокращений мышцы; *горизонтальной* стрелкой показано направление движения ленты кимографа, *двойной* стрелкой — движение рычага

ток не вызовет возбуждение мембраны, поскольку ее участки, лежащие сзади от распространяющейся волны возбуждения, находятся в состоянии абсолютной рефрактерности. Калиевая проницаемость в них увеличена, а натриевые каналы временно инактивированы. Все это служит надежным блоком для возникновения потенциала действия и распространения вдоль нервного или мышечного волокна.

С какой же скоростью распространяются потенциалы действия в нервной системе? В 30-е годы XIX в. один из крупнейших физиологов И. Мюллер заявил, что скорость распространения возбуждения измерить невозможно, поскольку волна возбуждения (или, говоря современным языком, потенциал действия) — электрический импульс и он должен проводиться со скоростью света, т. е. $3 \cdot 10^{10}$ см/с. Учитывая малые размеры нервов и мышц и несовершенство регистрирующих приборов того времени, измерить такую скорость, конечно, было невозможно. Однако 15 лет спустя ученик Мюллера, впоследствии знаменитый физиолог, Г. Гельмгольц с помощью несложной установки (рис. 2.18) показал, что скорость распространения возбуждения в нервах и мышцах в 10 млн раз меньше скорости света. В своих опытах Гельмгольц использовал нервно-мышечный препарат. Он раздражал нерв в двух точках, отстоящих друг от друга на расстоянии 3 см, и измерял время с момента подачи стимула до наступления максимума сокращения. Предположим, что при раздражении участка нерва, расположенного ближе к мышце на 3 см, время наступления максимума сокращения уменьшилось на 0,001 с. Тогда получается, что волна возбуждения прошла 3 см нерва за 0,001 с. Следова-

тельно, возбуждение по нервному волокну распространяется со скоростью

$$V = S/l = 3 \text{ см}/0{,}001 \text{ с} = 3 \cdot 10^3 \text{ см/с} = 30 \text{ м/с}.$$

На основании своих наблюдений Гельмгольц сделал вывод, что проведение волны возбуждения (нервного импульса) — это более сложный процесс, чем простое продольное проведение тока в нервном волокне. Как уже указывалось, введение Эрлангером и Гассером в 30-х годах XX в. в практику электрофизиологического эксперимента безынерционного катодного осциллографа с электронным усилителем позволило весьма точно измерить проведение потенциалов действия в различных нервных волокнах. Оказалось, что скорость проведения возбуждения зависит от диаметра волокна, а также наличия у нервного волокна миелиновой оболочки. У высших позвоночных животных наименьшая скорость проведения, составляющая 0,5...2 м/с, была зарегистрирована в тонких немиелинизированных волокнах диаметром 0,5...1 мкм. Наибольшей скоростью (70...120 м/с) обладают самые толстые миелинизированные волокна диаметром 15...25 мкм. Скорость распространения нервного импульса в значительной мере зависит от того, как быстро участок мембраны деполяризуется местными токами до порогового уровня. А это согласно схеме (см. рис. 2.16) будет происходить тем быстрее, чем меньше продольное сопротивление цитоплазмы.

Известно, что электрическое сопротивление проводника связано с его длиной и диаметром следующим соотношением:

$$R = \rho l/S,$$

где R — сопротивление, Ом; ρ — удельное сопротивление материала; l — длина проводника, м; S — площадь поперечного сечения проводника.

В свою очередь, $S = \pi r^2$, где r — радиус проводника.

Следовательно,

$$R = \rho l/\pi r^2,$$

т. е. чем больше радиус проводника, тем меньше его сопротивление, и поэтому более толстые нервные волокна имеют большую скорость проведения. Второй важный фактор, способствующий более быстрой деполяризации мембраны, — это снижение утечки тока через мембрану волокна. В связи с этим миелинизированные нервные волокна при равных диаметрах с немиелинизированными имеют бóльшую скорость проведения. Кроме того, было обнаружено, что плотность натриевых каналов в мембране перехвата Ранвье в несколько раз выше, чем в

мембране немиелинизированных волокон. Это дополнительно способствует более быстрой деполяризации мембраны в области перехвата Ранвье и соответственно увеличивает скорость проведения по волокну.

2.1.2.8. ПЕРЕДАЧА НЕРВНОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ МЕЖДУ КЛЕТКАМИ. ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О СИНАПСАХ

Мы рассмотрели механизмы передачи возбуждения в пределах одной клетки. Что же происходит, когда сигнал доходит до места контакта клетки с другой — нервной, мышечной или иной клеткой организма? Здесь целесообразно сделать небольшое историческое отступление. В начале XX в. крупнейший гистолог С. Рамон-и-Кахаль с помощью светового микроскопа выяснил, что нейроны в нервной ткани окрашиваются как отдельные клетки. Однако многие анатомы продолжали считать, что нервная система представляет собой сеть, в которой цитоплазматическое пространство отростков одной клетки напрямую сообщается с внутриклеточным объемом других клеток. Окончательно этот вопрос был разрешен в 40-х годах с появлением электронного микроскопа, когда были получены четкие данные о наличии мембраны вокруг нервных клеток и их окончаний, а также о существовании особых участков межнейронного взаимодействия, получивших название с и н а п с о в.

Прежде чем перейти к описанию структуры и функции синапсов, рассмотрим ситуацию, когда замкнутая клеточная мембрана нервного отростка примыкает к мембране сомы другой нервной клетки или к мембране мышечного волокна. Допустим, в мембране конца нервного отростка (аксона) в результате распространения возбуждения возник потенциал действия. Тогда согласно вышеописанной схеме (см. рис. 2.17) от этого участка через его мембрану и мембрану сомы другой клетки будут пассивно распространяться петли тока (рис. 2.19), деполяризуя мембрану сомы соседней клетки. При

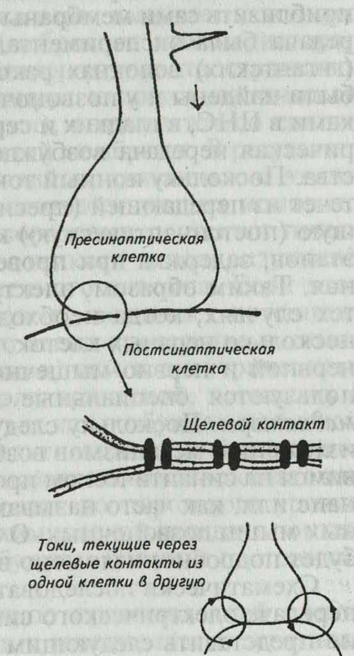


Рис. 2.19. Схема электрического синапса:

стрелкой показано направление распространения потенциала действия в пресинаптическом нервном волокне

достижении порогового значения в ней начнется регенеративный процесс повышения проводимости к ионам натрия и возникнет потенциал действия, который может проследовать дальше по отросткам клетки. Такое соединение называется *электрический синапс*.

Передача через электрический синапс электрического сигнала затруднена несовершенством кабельных свойств клеток. В частности, в том случае, если площадь контакта мембраны нервного волокна и сомы клетки сравнительно небольшая, например контактирует нервный отросток диаметром 5 мкм, общее электрическое сопротивление мембраны этого отростка и участка сомы клетки, к которому он примыкает, составляет миллиарды ом. В то же время сопротивление клеточной мембраны всей сомы клетки будет в несколько десятков раз меньше и сыграет роль короткого замыкания для тока, выходящего из концевой мембраны отростка.

Кроме того, ионный ток будет утекать через пространство между мембранами. Все это, несмотря на высокий фактор надежности — 5...6 (отношение амплитуды потенциала действия к величине пороговой деполяризации), для потенциала действия чрезвычайно сильно ослабит выходящий из отростка ионный ток и передача возбуждения в этом участке не будет происходить. Для того чтобы передача функционировала более эффективно, необходимо увеличить площадь соприкосновения двух мембран, а также плотнее приблизить сами мембраны. Непосредственная электрическая передача была экспериментально обнаружена сначала на толстых (гигантских) волокнах ракообразных, а затем такие соединения были найдены и у позвоночных животных между нервными клетками в ЦНС, в гладких и сердечных мышцах. Отметим, что электрическая передача возбуждения имеет определенные преимущества. Поскольку ионный ток при такой передаче непосредственно течет из передающей (пресинаптической) клетки в воспринимающую (постсинаптическую) клетку без каких-либо промежуточных этапов, задержка при проведении возбуждения будет минимальная. Таким образом, электрическое проведение более удобно в тех случаях, когда необходимо быстро охватить возбуждением несколько нервных клеток. Вместе с тем в большинстве синапсов нервной и нервно-мышечной систем для передачи сигналов используются специальные химические вещества-посредники — *медиаторы*. Поскольку следующая часть данной главы посвящена изложению механизмов возбуждения в мышцах, здесь мы остановимся на синаптическом проведении через нервно-мышечный синапс или, как часто называют, через концевую пластинку скелетных мышц позвоночных. О строении и функции синапсов в ЦНС будет подробнее изложено в гл. 12.

Схематически последовательность событий, происходящих при передаче электрического сигнала через химический синапс, можно представить следующим образом (рис. 2.20). После возникно-

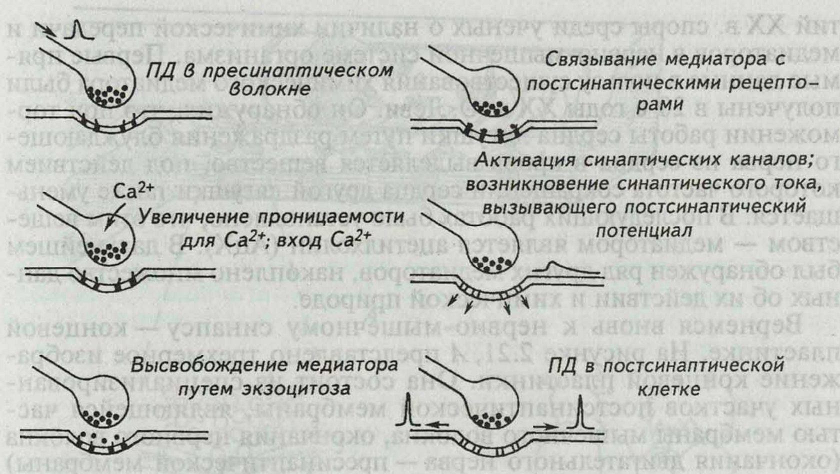


Рис. 2.20. Механизм передачи электрического сигнала через химический синапс

вения потенциала действия в пресинаптическом окончании мембрана его деполяризована. При этом помимо натриевых и калиевых каналов активируются (открываются) кальциевые каналы и в окончание из внешней среды входят ионы кальция. Повышение внутриклеточной концентрации кальция вызывает экзоцитоз везикул, наполненных медиатором (выброс из них медиатора). Содержимое везикул поступает во внеклеточное пространство, и часть молекул медиатора, диффундируя к постсинаптической мембране (мембрана мышечной клетки), связывается со специальными (рецепторными) участками этой мембраны. В результате происходит активация ее ионных каналов, связанных с этими молекулами. Движение по каналам соответствующих ионов по их электрохимическим градиентам порождает постсинаптический ток, под действием которого возникает деполяризующий постсинаптический потенциал мышечного волокна. Если этот потенциал превышает пороговый уровень, возникает потенциал действия. Из-за наличия химического звена проведение в химическом синапсе происходит медленнее, чем в электрическом. Однако химическая передача гибче электрической, поскольку с ее помощью легко может осуществляться как возбуждающее, так и тормозное действие. Кроме того, при активации постсинаптических каналов химическими агентами может возникать достаточно сильный ток, способный деполяризовать до порогового уровня крупные клетки. В связи с этим при химической передаче тонкие пресинаптические волокна могут возбуждать большие постсинаптические клетки.

Необходимо отметить, что принятию представленной схемы химической передачи предшествовали в течение шести десятиле-

тий XX в. споры среди ученых о наличии химической передачи и медиаторов в нервно-мышечной системе организма. Первые прямые данные в пользу существования химического медиатора были получены в 20-е годы XX в. О. Леви. Он обнаружил, что при торможении работы сердца лягушки путем раздражения блуждающего нерва из сердца в кровь выделяется вещество, под действием которого частота сокращений сердца другой лягушки также уменьшается. В последующих работах было установлено, что этим веществом — медиатором является ацетилхолин (АцХ). В дальнейшем был обнаружен ряд других медиаторов, накоплено множество данных об их действии и химической природе.

Вернемся вновь к нервно-мышечному синапсу — концевой пластинке. На рисунке 2.21, *А* представлено трехмерное изображение концевой пластинки. Она состоит из специализированных участков постсинаптической мембраны, являющейся частью мембраны мышечного волокна, окончания нервного волокна (окончания двигательного нерва — пресинаптической мембраны) и шванновских клеток. От окончания нерва отходят веточки толщиной около 2 мкм, каждая из которых лежит в продольном углублении мембраны мышечного волокна. Мембрана, выстилающая это углубление, с периодичностью 1...2 мкм образует поперечные субнейрональные складки. В участках нервного окончания, расположенного непосредственно над этими складками, имеются так называемые активные зоны — поперечные участки с несколько утолщенной пресинаптической мембраной, над которыми скапливаются синаптические пузырьки. Пузырьки выделяются из активных зон путем экзоцитоза.

Выделение медиатора из пресинаптического окончания начинается под действием деполяризации этого окончания, вызванной потенциалом действия. Высвободившийся медиатор, в данном случае это АцХ, связывается с рецептором, т. е. со специальной белковой молекулой в постсинаптической мембране концевой пластинки, в результате чего на короткое время открываются каналы, через которые течет ионный ток.

Для выяснения природы ионов, обусловливающих синаптический ток, первоначально изменяли внеклеточные концентрации различных ионов и исследовали влияние этих изменений. Так, было обнаружено, что входящий синаптический ток в концевой пластинке является натриевым ионным током, причем он частично компенсируется выходящим калиевым током. Дальнейшие исследования показали, что через одни и те же каналы, активируемые в концевой пластинке АцХ, проходят ионы натрия и калия. Значит, эти каналы обладают меньшей избирательностью (селективностью), чем потенциалзависимые натриевые и калиевые каналы при деполяризации мембраны.

Мы уже подробно разбирали механизмы формирования мембранного потенциала в нервных и мышечных клетках и знаем, что

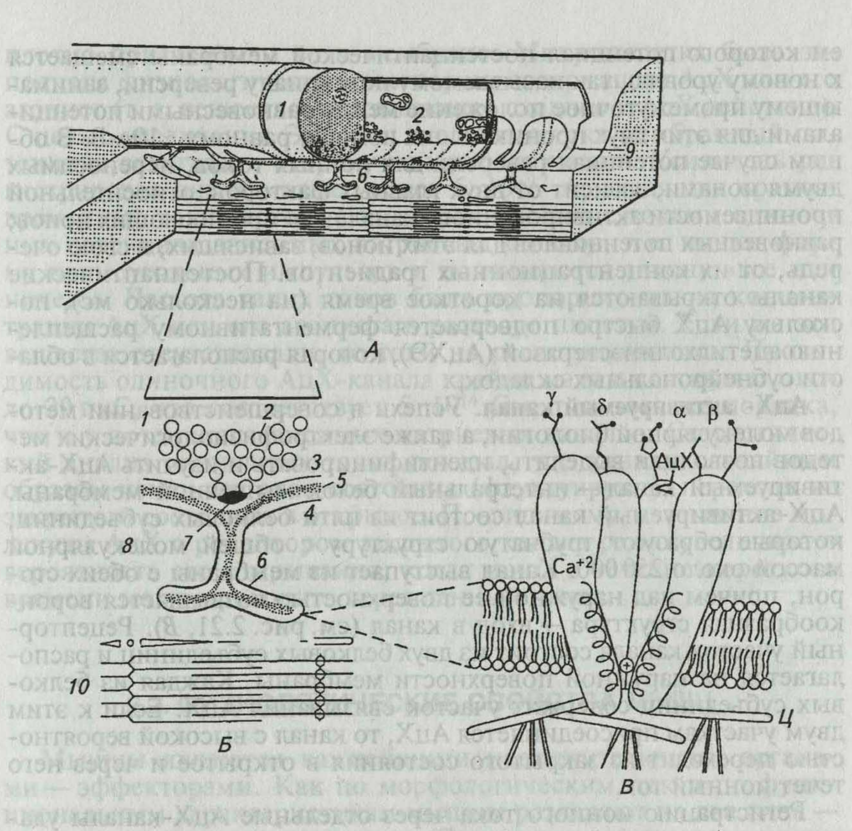


Рис. 2.21. Схема нервно-мышечного синапса (концевой пластинки) и ацетилхолинактивируемого ионного канала:

А — трехмерная реконструкция нервно-мышечного синапса: *1* — терминальная часть нервного волокна; *2* — синаптические пузырьки; *6* — синаптические складки; *9* — пальцеобразные выросты шванновской клетки; *Б* — продольный срез участка нервно-мышечного синапса: *1* — терминаль нервного волокна; *2* — синаптические пузырьки; *3* — пресинаптическая мембрана; *4* — постсинаптическая мембрана; *5* — базальная мембрана; *6* — синаптическая складка; *7* — активная зона; *8, 10* — мышечное волокно; *В*: α, β, δ, γ — белковые субъединицы. На α-белковых субъединицах (одна субъединица не показана) находится участок связывания ацетилхолина (АцХ). Холинрецептор взаимодействует с белком цитоскелета (Ц)

при изменении мембранной проницаемости для какого-либо иона мембранный потенциал согласно уравнению Голдмана (17) будет смещаться до нового уровня. Если проницаемость для данного иона увеличится, мембранный потенциал сместится ближе к равновесному потенциалу для этого иона. И наоборот, уменьшение проницаемости вызовет смещение в противоположную сторону от равновесного потенциала. В ответ на АцХ каналы концевой пластинки становятся одновременно проницаемы для ионов натрия и калия. При этом возникает смешанный ионный ток, под действи-

ем которого потенциал постсинаптической мембраны смещается к новому уровню, так называемому потенциалу реверсии, занимающему промежуточное положение между равновесными потенциалами для этих двух проникающих ионов и равному ~10 мВ. В общем случае потенциал реверсии для ионных токов, переносимых двумя ионами, зависит от двух главных факторов: относительной проницаемости активированного канала для проникающих ионов; равновесных потенциалов для этих ионов, зависящих, в свою очередь, от их концентрационных градиентов. Постсинаптические каналы открываются на короткое время (на несколько мс), поскольку АцХ быстро подвергается ферментативному расщеплению ацетилхолинэстеразой (АцХЭ), которая располагается в области субнейрональных складок.

АцХ- активируемый канал. Успехи в совершенствовании методов молекулярной биологии, а также электрофизиологических методов позволили выделить, идентифицировать и изучить АцХ-активируемый канал — интегральный белок мышечной мембраны. АцХ-активируемый канал состоит из пяти белковых субъединиц, которые образуют трубчатую структуру с общей молекулярной массой около 250 000. Канал выступает из мембраны с обеих сторон, причем над наружной ее поверхностью возвышается воронкообразная структура — вход в канал (см. рис. 2.21, *В*). Рецепторный участок канала состоит из двух белковых субъединиц и располагается на наружной поверхности мембраны. Каждая из белковых субъединиц содержит участок связывания АцХ. Если к этим двум участкам присоединяется АцХ, то канал с высокой вероятностью переходит из закрытого состояния в открытое и через него течет ионный ток.

Регистрацию ионного тока через отдельные АцХ-каналы удалось осуществить с помощью методики локальной фиксации немецкими учеными Э. Неером и Б. Сакманом в середине 70-х годов XX в. (см. функционирование потенциалзависимого натриевого канала). Здесь надо отметить, что в норме АцХ-каналы и связанные с ними АцХ-рецепторы сосредоточены в постсинаптической мембране концевой пластинки и плотность их весьма велика — около 10^4/мкм^2. В остальной части мышечной мембраны их нет, и именно из-за этого в норме не иннервированная часть мышечных волокон нечувствительна к действию АцХ. Однако если перерезать двигательный нерв, то зона чувствительности к АцХ постепенно распространяется от концевой пластинки, охватывая всю мембрану мышечного волокна. Значит, рецепторы и каналы появляются во внесинаптических участках. В нормальных условиях эти внесинаптические каналы каким-то образом блокированы малоизученным трофическим влиянием нервной клетки, иннервирующей мышечное волокно. Таким «рассеянным» распределением АцХ-каналов воспользовались Неер и Сакман. На участок мембраны накладывали пипетку и с помощью небольшого вакуума

плотно присасывали ее к мембране. Микропипетка была заполнена физиологическим раствором, содержащим АцХ или его агонист (т. е. вещество, оказывающее сходное с АцХ действие). С целью увеличения ЭДС для входящего тока мембранный потенциал сдвигали в сторону гиперполяризации. Усилитель регистрировал очень малые, менее $5 \cdot 10^{-12}$ А, входящие кратковременные токи, которые по форме сходны с токами одиночных потенциалзависимых натриевых каналов, т. е. имеют форму прямоугольных импульсов и подчиняются закону «все или ничего». Частота таких токов была пропорциональна концентрации АцХ или его агониста в растворе пипетки. Если же эти вещества отсутствовали, то токи не регистрировались. Проводимость одиночного АцХ-канала крайне мала и составляет около 20 пкС, что соответствует $5 \cdot 10^{14}$ Ом, т. е. того же порядка, что и у потенциалзависимых натриевых каналов. Статистический анализ одиночных токов показал, что каналы случайным образом изменяют свое состояние (флуктуируют), переходя из закрытого состояния в открытое. По-видимому, связывание молекулы АцХ с рецептором закрытого канала резко увеличивает вероятность его открывания, когда ионы в течение короткого времени могут проходить через данный канал.

2.2. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЫШЦ

Мышцы являются важнейшими исполнительными органами — эффекторами. Как по морфологическим, так и по функциональным характеристикам мышцы разделяют на два типа — поперечнополосатые и гладкие. П о п е р е ч н о п о л о с а т ы е м ы ш ц ы, в свою очередь, принято подразделять на скелетные и сердечную. Поперечнополосатые мышцы формируют двигательные аппараты скелета, глазодвигательные, жевательные и другие двигательные системы у животных. Поперечнополосатые мышцы, за исключением сердечной мышцы, полностью контролируются ЦНС. Они лишены автоматизма, т. е. не способны работать без сигналов, поступающих из ЦНС. Г л а д к и е м ы ш ц ы животных участвуют в работе внутренних органов. Они в значительно меньшей мере контролируются ЦНС, обладают автоматизмом и собственной нервной сетью, расположенной в мышечной стенке (интрамуральной сетью) и в значительной степени обеспечивающей их самоуправление. В этой части главы наиболее подробно будут рассмотрены свойства поперечнополосатых мышц скелета животных как наиболее изученного объекта и в меньшей мере свойства гладких мышц. О морфологических и функциональных характеристиках сердечной мышцы будет изложено в гл. 5.

2.2.1. СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ СОКРАЩЕНИЯ МЫШЦ. ПОПЕРЕЧНОПОЛОСАТЫЕ МЫШЦЫ

Строение поперечнополосатых мышц на различных уровнях можно представить схематически (рис. 2.22). Мышцы состоят из отдельных цилиндрических многоядерных клеток или, как чаще всего их называют, волокон, которые заключены в общем соединительнотканном футляре. Поперечнополосатые мышцы обычно начинаются от сухожилия или от другой соединительной ткани на одной кости и заканчиваются в сухожилии или в соединительной ткани на другой кости. В некоторых мышцах направление всех волокон параллельно длинной оси мышцы — *параллельно-волокнистый тип*. В других мышцах они расположены косо, прикрепляясь с одной стороны к центральному сухожильному тяжу, а с другой — к наружному сухожильному футляру. Такое строение напоминает на продольном срезе мышцы перо птицы — *перистый* или *полуперистый тип*. Мышечные волокна в мышце тесно прилегают друг к другу, т. е. они работают параллельно друг другу. Диаметр волокон поперечнополосатых мышц варьирует от 5 до 100 мкм, а длина у крупных животных более 10 см. Необычные их размеры и строение объясняются тем, что мышечные волокна возникают из отдельных клеток — миобластов, сливающихся в миотрубочки, которые, в свою очередь, дифференцируются с образованием многоядерных, окруженных общей мембраной мышечных волокон. Каждое мышечное волокно состоит из множества параллельно расположенных субъединиц — *миофибрилл*,

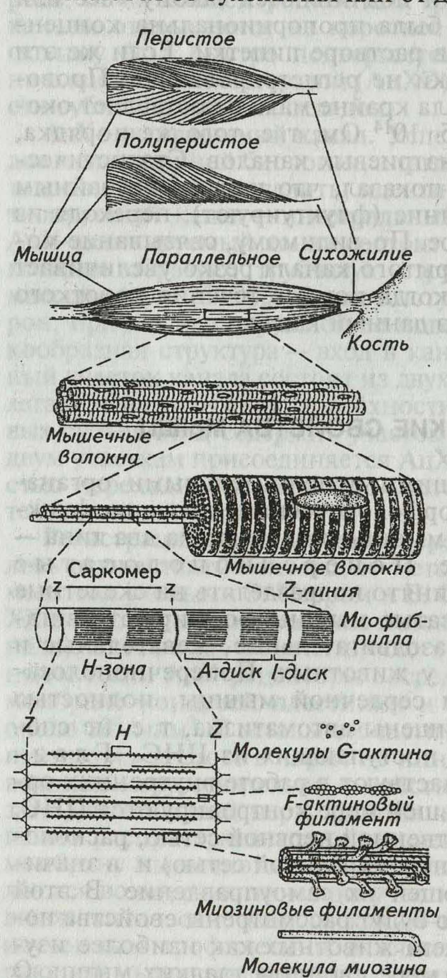
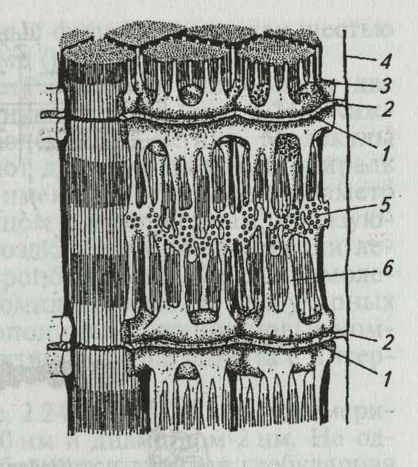


Рис. 2.22. Строение поперечнополосатых мышц на различных уровнях организации

Рис. 2.23. Схема ультраструктурной организации участка мышечного волокна поперечнополосатой мышцы:

1 — поперечная *Т*-трубочка; *2* — устье *Т*-трубочки; *3* — боковая цистерна саркоплазматического ретикулума; *4* — наружная мембрана мышечного волокна; *5* — фенестрированная муфта саркоплазматического ретикулума; *6* — продольные элементы саркоплазматического ретикулума



включающих в себя повторяющиеся в продольном направлении блоки — *саркомеры*, отделенные друг от друга *Z*-пластинками. Саркомер миофибриллы представляет собой функциональную единицу поперечнополосатой мышцы. Миофибриллы отдельного мышечного волокна связаны таким образом, что расположение саркомеров совпадает (см. рис. 2.22), и это создает картину поперечной «полосатости» под световым микроскопом. Отсюда и название этих мышц — «поперечнополосатые».

Чрезвычайно ценные данные о тонкой структуре поперечнополосатых мышц были получены с использованием электронной микроскопии. На электронных снимках видно, что *Z*-пластинка содержит α-актин — один из белков, который обнаружен у всех клеток, обладающих подвижностью. В обоих направлениях от *Z*-пластинки тянутся многочисленные тонкие нити (филаменты), состоящие главным образом из белка актина. Они контактируют с толстыми нитями, состоящими из белка миозина. Миозиновые филаменты образуют наиболее плотную часть саркомера — *А*-диск (в световом микроскопе он выглядит темной полосой). Более светлый участок в центре *А*-диска называют *Н*-зоной. В середине *Н*-зоны находится *М*-линия, в области которой локализованы ферменты, играющие важную роль в энергетическом метаболизме. По периметру каждой миофибриллы на уровне *Z*-пластинки идет окруженная мембраной поперечная трубочка (*Т*-трубочка) диаметром около 0,1 мкм (рис. 2.23). Она разветвляется таким образом, что соединяется с аналогичными трубочками, окружающими соседние миофибриллы на том же самом уровне. Система разветвленных трубочек в конечном счете достигает поверхности наружной мембраны мышечного волокна, где с ней соединяется, причем устье трубочки открывается во внеклеточное пространство в области *Т*-образного впячивания мембраны мышечного волокна. В дополнение к системе *Т*-трубочек в мышцах есть еще одна система, получившая название *саркоплазматического ретикулума.* Она обволакивает подобно полой манжете отдельно каждую миофибриллу от одной *Z*-пластинки до другой (см. рис. 2.23). Сарко-

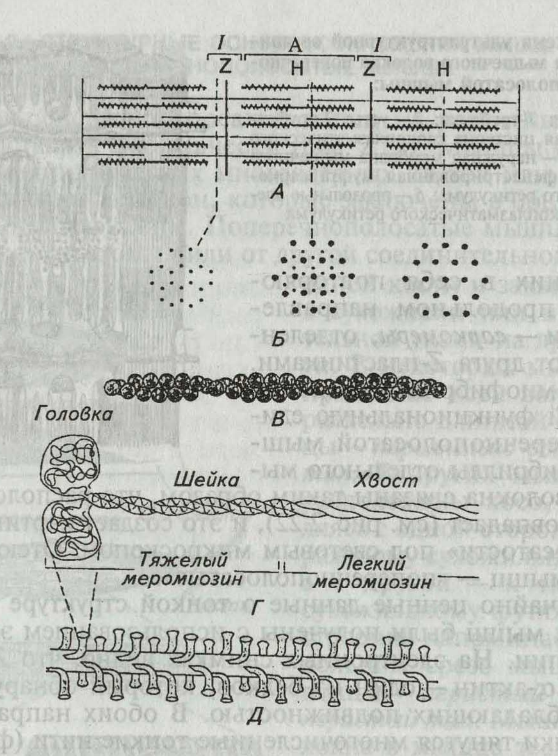


Рис. 2.24. Схема ультраструктурной организации миофибрилл:

А — продольный и *Б* — поперечный срезы через миофибриллу; *В* — актиновый (тонкий) филамент; *Г* — схема молекулы миозина; *Д* — схема расположения поперечных мостиков на толстом филаменте; *I* — светлый диск; *А* — темный диск; *Z* — пластинка; *Н* — средняя зона

плазматический ретикулум, окружающий каждый отдельный саркомер, состоит из ограниченного мембраной объема, отделенного от внутриклеточной среды мышечного волокна (миоплазмы). Концевые цистерны саркоплазматического ретикулума вступают в тесный контакт с *Т*-трубочкой и как бы сдавливают ее между собой, но их полости не соединяются (см. рис. 2.23). Мембрана мышечного волокна — *плазмалемма* сходна по своему строению с нервной мембраной. Ее особенность состоит в том, что она дает регулярные впячивания (трубки диаметром 50 нм) приблизительно на уровне границы *А*- и *I*-дисков, куда открываются *Т*-трубочки.

Ультраструктура филаментов. На поперечном срезе *I*-дисков видны только актиновые филаменты, а на поперечном срезе *Н*-зоны — только миозиновые. В то же время на участке взаимно-

го перекрывания каждый миозиновый филамент окружен шестью актиновыми (тонкими) филаментами (рис. 2.24).

Актиновый филамент по своему строению напоминает две нитки бус, перекрученные в двойную спираль (рис. 2.24). Каждая бусинка — это мономерная молекула *G*-актина. Молекулы *G*-актина, полимеризуясь, образуют длинную двойную спираль *F*-актина. Актиновые филаменты имеют длину 1 мкм и диаметр 8 нм и прикрепляются одним концом к компонентам, образующим *Z*-линию. В продольных бороздках актиновой спирали лежат нитевидные молекулы белка тропомиозина. К каждой молекуле тропомиозина прикреплен комплекс молекул глобулярных белков, получивших название «тропонины». Тропониновые комплексы содержат выступы вдоль актинового филамента с интервалом около 40 нм.

Миозиновый филамент (см. рис. 2.24) образует при полимеризации мономеры длиной около 150 нм и диаметром 2 нм. На одном конце миозиновых молекул образуется двойная глобулярная головка. Длинная тонкая часть молекулы состоит из двух пептидных цепей, закрученных относительно друг друга на всем протяжении и подразделяющихся на шейку и хвост. Мономеры собираются в филамент так, что их головки, получившие название мостиков, выступают на поверхности филамента и располагаются вдоль его оси в виде двухнитчатой спирали. Расстояние между соседними мостиками вдоль оси спирали около 14 нм, а угол их смещения вокруг филамента 120°.

2.2.2. ТЕОРИЯ СКОЛЬЖЕНИЯ НИТЕЙ

Было установлено, что саркомеры изменяют свою длину при сокращении или растяжении мышцы. При этом ширина *A*-дисков в обоих случаях не меняется. В то же время при укорочении мышцы *I*-диски и *H*-зона становятся более узкими и, наоборот, при растяжении расширяются. Электронно-микроскопические исследования структуры саркомера при укорочении и растяжении мышцы обнаружили, что миозиновые (*A*-диск) и актиновые (*I*-диск) филаменты не изменяют своей длины при изменении протяженности саркомера (рис. 2.25). Меняется лишь ширина участка взаимного перекрывания актиновых и миозиновых компонентов. Эти факты легли в основу теории, объясняющей мышечное сокращение, предложенной в начале 50-х годов XX в. Х. Хаксли и А. Хаксли — теории скольжения нитей. Согласно данной теории укорочение саркомера, а следовательно, и мышечного волокна в момент сокращения происходит благодаря скольжению тонких (актиновых) нитей относительно толстых (миозиновых). Укорочение заканчивается, когда актиновые филаменты максимально втягиваются по направлению к центру *A*-диска. При рас-

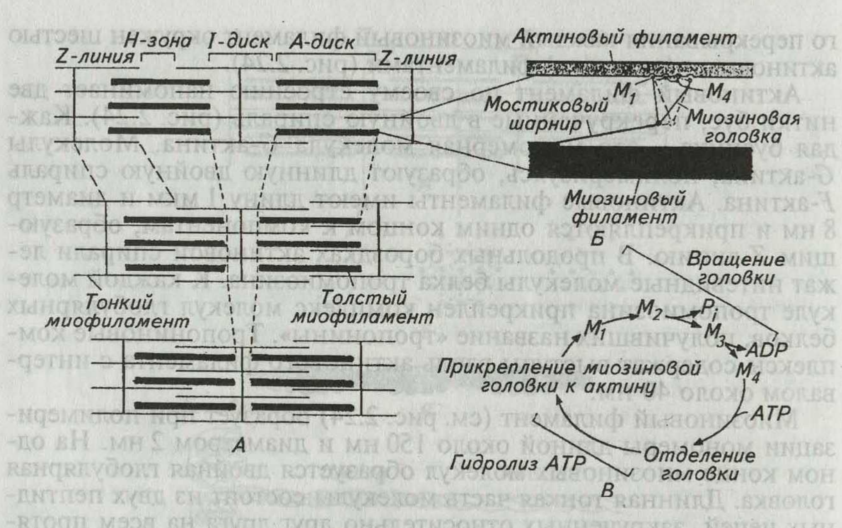


Рис. 2.25. Гипотеза скользящих нитей:

А — взаимоотношения миофиламентов в процессе укорочения двух саркомеров; *Б* — модель функционирования поперечного мостика, согласно которой на миозиновой головке имеется 4 центра связывания. Эти центры от M_1 до M_4 последовательно (слева направо) взаимодействуют с центрами актинового филамента; *В* — общая схема цикла работы поперечного мостика

слаблении мышцы область взаимного перекрытия филаментов уменьшается. Скольжение филаментов относительно друг друга происходит под действием силы, которая возникает при последовательном связывании нескольких центров миозиновой головки с определенными участками на актиновых филаментах. Механизм сокращения состоит в перемещении (протягивании) актиновых нитей вдоль миозиновых к центру саркомера за счет «гребных» движений головок миозина, периодически прикрепляющихся к актиновым филаментам, т. е. за счет поперечных актомиозиновых мостиков. Амплитуда движений составляет около 20 нм, а частота — 5...50 кол/с. Каждый мостик то соединяется и тянет нить, то отсоединяется и ждет «условий» для нового прикрепления. Поскольку огромное количество мостиков работает несинхронно, их общая «тяга» в результате оказывается равномерной во времени.

Согласно имеющимся экспериментальным данным механизм цикличности работы миозиновых мостиков представляется следующим образом. В покоящейся мышце мостик обладает определенной энергией, запасенной в результате фосфорилирования миозина, но он не может соединиться с актиновой спиралью, поскольку между ними в продольных бороздках спирали находятся нити белка тропомиозина с глобулой тропонина. При возбужде-

нии мышцы во внутриклеточном пространстве увеличивается концентрация ионов кальция, который в присутствии АТФ вызывает изменения в конформации тропонина, в результате чего смещается нить тропомиозина и головка миозина получает возможность соединиться с актином. Соединение головки фосфорилированного миозина с актином приводит к сгибанию головки и перемещению нити актина на один шаг (20 нм) с последующим разрывом мостика. Энергию на такой единичный акт дает разрыв макроэргической фосфатной связи, включенной фосфорилактомиозином. Затем происходит уменьшение локальной концентрации ионов кальция и удаление их от тропонинового комплекса. Тропомиозин снова блокирует актин, а миозин, в свою очередь, фосфорилируется за счет АТФ. Здесь важно отметить, что АТФ наряду со снабжением энергией системы для ее дальнейшей работы способствует временному разобщению нитей и делает возможным растяжение мышцы под влиянием внешних сил. При исчезновении АТФ из миоплазмы развивается непрерывное сокращение — *контрактура*.

2.2.3. ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКОЕ СКОЛЬЖЕНИЕ

Ранее мы выяснили, как передается электрическое возбуждение с нервного волокна на мышцу. Теперь, после того как подробно разобрали работу сократительного аппарата мышцы, объединим эти процессы, добавив необходимые звенья. Итак, появление потенциала действия на окончаниях аксона вызывает освобождение медиатора — ацетилхолина. В концевой пластинке мышечной мембраны это приводит к открытию ионных каналов, через которые течет ток, деполяризующий мембрану в области синапса. Далее локальные ветви тока вызывают генерацию по закону «все или ничего» потенциала действия в поверхностной мембране мышечного волокна. Потенциал действия распространяется в обе стороны от концевой пластинки, захватывая всю мембрану мышечного волокна. Мышечное сокращение, вызванное генерацией потенциала действия, также происходит по закону «все или ничего».

Вместе с тем более детальные опыты по изучению влияния деполяризации на усилие, развиваемое мышцей во время сокращения, показали, что оно градуально (постепенно) изменяется в зависимости от амплитуды деполяризации (рис. 2.26). Деполяризацию мышечной мембраны вызывали, повышая во внешней среде концентрацию ионов калия с одновременным уменьшением на такую же величину ионов натрия. Возможность вызвать деполяризацию мышечной мембраны таким образом мы обсуждали в разделе при выводе уравнения Нернста. В этих условиях генерация потенциала действия, т. е. неконтролируемого изменения мембранного потенциала, исключалась. Оказалось, что в ответ на воздей-

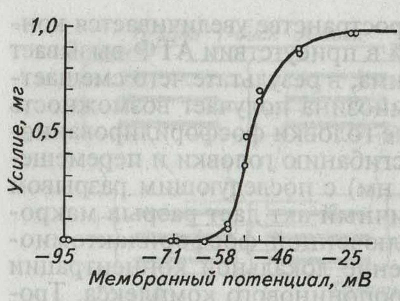


Рис. 2.26. Зависимость между мембранным потенциалом и усилием, развиваемым мышцей. Степень деполяризации мембраны в зависимости от внеклеточной концентрации хлорида калия

ствия растворов с повышенной концентрацией ионов калия мышечные волокна реагируют кратковременным сокращением. Во время деполяризации усилия мышцы начинают расти при мембранном потенциале –60 мВ (механический порог) (см. рис. 2.26). Отметим, что потенциал покоя мышечного волокна составляет –90 мВ. Дальнейшая деполяризация ведет к увеличению мышечного усилия, достигающего своего максимального значения при мембранном потенциале около –25 мВ. Интересно сравнить эти данные с изменением мембранного потенциала мышечного волокна при генерации потенциала действия. Известно, что во время генерации потенциала действия мембранный потенциал изменяется от уровня –90 мВ (потенциал покоя) до +50 мВ (максимальная амплитуда потенциала действия); общая амплитуда потенциала действия 140 мВ. Таким образом, потенциал действия превышает на 75 мВ [50 мВ – (–25 мВ)] величину деполяризации, необходимую для развития максимального усилия. На основании этих данных можно сделать важный вывод, что укорочение (сокращение) мышцы по своей природе является градуальным процессом, но в силу того что генерация потенциала действия мышечного волокна происходит по закону «все или ничего», то и сокращение мышечного волокна подчиняется этому закону. Мембранный потенциал в нормальных условиях во время генерации потенциала действия всегда превышает уровень деполяризации, обеспечивающий максимальное сокращение мышечного волокна.

Необходимым условием для передвижения актиновой нити вдоль миозиновой является наличие ионов кальция. Действительно, генерация потенциала действия сопровождается увеличением концентрации ионов кальция во внутриклеточном пространстве мышечного волокна. Это очень наглядно демонстрируют опыты с белком светящихся медуз — экворином, реагирующим на повышение концентрации ионов кальция свечением. Если экворин ввести внутрь мышечного волокна, то во время сокращения регистрируется вспышка свечения. Возникает вопрос: откуда могут поступать ионы кальция в цитоплазму (миоплазму) мышечного волокна? Одним из возможных путей может быть поступление ионов

кальция из внешней среды через наружную мембрану к миофибриллам во время генерации потенциала действия, поскольку имеются данные, что во время возникновения потенциала концевой пластинки и потенциала действия в небольшой степени увеличивается проницаемость мембраны для ионов кальция. Однако расчеты показали, что скорость диффузии ионов или молекул от поверхности мембраны к центру мышечного волокна радиусом 25...50 мкм в несколько десятков раз ниже той скорости, которая должна быть, судя по разнице во времени (2 мс) между появлением потенциала действия и активацией мышечных фибрилл. Однако основной источник ионов кальция находится внутри мышечного волокна, рядом с миофибриллами. Таким внутриклеточным депо оказался саркоплазматический ретикулум. В связи с этим возникает вопрос о механизмах освобождения ионов кальция из саркоплазматического ретикулума во время генерации потенциала действия и сокращения мышечного волокна.

Строение и размеры поперечнополосатых мышечных волокон исключают выход ионов кальция из каких-либо внутриклеточных структур, и в том числе из саркоплазматического ретикулума, непосредственно под действием потенциала действия. Прямое физическое воздействие разности потенциалов через поверхностную мембрану способно распространяться максимально на доли миллимикрона в глубь мышечного волокна. Тем не менее потенциал действия все же проникает в глубь мышечного волокна и вызывает освобождение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума благодаря системе *T*-трубочек. Оказалось, что *T*-трубочки способны возбуждаться потенциалом действия, возникающим в поверхностной мембране мышечного волокна, и генерировать свой потенциал действия, который распространяется внутрь мышечного волокна. Ранее говорилось (см. рис. 2.23), что *T*-трубочки сжаты концевыми цистернами саркоплазматического ретикулума. При деполяризации мембраны *T*-трубочек, находящихся в области концевых цистерн саркоплазматического ретикулума, сигнал доставляется к его мембране с помощью посредника, который освобождается из мембраны *T*-трубочек. Этот химический посредник (инозитол-1, 4, 5-трифосфат) вызывает открытие кальциевых каналов в мембране саркоплазматического ретикулума и освобождение запасенных там ионов кальция. Концентрация свободных ионов кальция в миоплазме увеличивается в 10 раз. Кальций, соединяясь с тропонином, вызывает в молекуле этого белка конформационные изменения, в результате чего устраняются препятствия для присоединения поперечных мостиков к актиновым филаментам и перемещения нити актина на один шаг. Затем происходит ферментативное разрушение посредника и кальциевые каналы закрываются. Далее с помощью активного транспорта (Ca^{2+}-насоса) вышедшие из саркоплазматического ретикулума ионы кальция возвращаются на прежнее место. Энергия для работы Ca^{2+}-насоса обеспечивается распадом АТФ.

Решающая роль *Т*-трубочек в процессе сопряжения активации саркомеров с деполяризацией поверхностной мембраны была продемонстрирована в опытах с отрывом *Т*-трубочек от поверхностной мембраны при осмотическом шоке, который создавался введением 50%-ного глицерина. Как только трубочки отделялись от поверхности мембраны, сократительная реакция мышцы исчезала. При этом потенциал действия в *Т*-трубочках также исчезал, в то время как потенциал действия в наружной мембране мышечного волокна полностью сохранялся.

2.2.4. МЕХАНИКА МЫШЦЫ

Многие механические характеристики сокращающейся мышцы были изучены в первой половине XX в., до того как стала понятна сущность самого процесса сокращения на субклеточном уровне. Рассмотрим эти ставшие классическими данные с точки зрения современных знаний о лежащих в их основе механизмах.

Сокращение мышцы может происходить в двух режимах: изотоническом и изометрическом. В *изотоническом режиме* мышца укорачивается при неизменном внутреннем напряжении, что, например, бывает при небольшой величине поднимаемого груза или сокращении мышцы без груза. В этом случае сокращение оценивают в единицах длины. При *изометрическом режиме* длина мышцы не меняется, а развивается внутреннее напряжение, что бывает при нагрузке мышцы неподъемным грузом. Хотя в этом режиме заметного внешнего укорочения нет, небольшое внутреннее укорочение все-таки происходит. Оно появляется за счет растягивания внутри- и внеклеточных упругих компонентов, таких, как тонкие тяжи поперечных мостиков и соединительной ткани, располагающихся последовательно с мышечными волокнами. Сокращение при изометрическом режиме оценивают в единицах силы. Необходимо указать на одно чрезвычайно важное положение о распределении напряжения в мышце. Его смысл состоит в том, что при данной нагрузке напряжение в любом элементе линейного ряда (например, в одном звене цепи) равно напряжению, развиваемому в каждом из остальных элементов этого ряда. Это положение справедливо как для активного напряжения, вызываемого сокращением, так и для пассивного напряжения, обусловленного натяжением мышцы под действием внешнего груза.

Скорость, с которой мышца укорачивается при данной нагрузке, линейно зависит от числа последовательных саркомеров в мышце. Допуская, что все саркомеры одного мышечного волокна укорачиваются в единицу времени на одну и ту же величину, общее уменьшение длины за определенное время будет пропорционально числу последовательно соединенных саркомеров. Отсюда следует, что противоположные концы длинной мышцы

сближаются с большей скоростью, чем короткой. Соответственно из двух мышц одинаковой длины сокращение будет происходить быстрее у той мышцы, у которой более короткие саркомеры. При этом скорость скольжения между филаментами будет одинаковой в обеих мышцах. Вместе с тем максимальная скорость сокращения и максимально развиваемая сила мышцы будут находиться в обратной зависимости от длины саркомера. Так, у мышцы с длинными саркомерами (т. е. большее перекрывание филаментов) будут развиваться большая сила и низкая предельная скорость укорочения, и наоборот, в мышце с короткими саркомерами сила будет меньше, но скорость больше. Величина усилия, развиваемого при сокращениях, ограничена числом миофибрилл, а точнее — числом миозиновых и актиновых филаментов, работающих параллельно. Поэтому толстая мышца способна поднять больший груз, чем тонкая, независимо от длины.

Известно, что по мере увеличения нагрузки на мышцу удлиняется время (латентный период), которое мышца затрачивает на отрыв груза от поверхности опоры. Причина заключается в том, что мышце необходимо время, для того чтобы поперечные мостики, активируясь, развили усилие. Чем больше груз, тем продолжительнее время, требуемое на растяжение эластических компонентов и создание необходимого усилия (рис. 2.27). С активацией поперечных мостиков связана и зависимость скорости укорочения мышцы от нагрузки. Скорость укорочения падает по мере увеличения силы, которую должна развить мышца для поднятия груза (см. рис. 2.27). Это обусловлено склонностью актиновых филаментов «пробуксовывать» под влиянием силы, возникающей при активации поперечных мостиков.

В функциональном отношении мышцу можно представить как сократительный компонент, соединенный параллельно с первым эластическим компонентом (сарколемма, соединительная ткань и т. д.) и последовательно со вторым эластическим компонентом (рис. 2.28). В последовательно включенный компо-

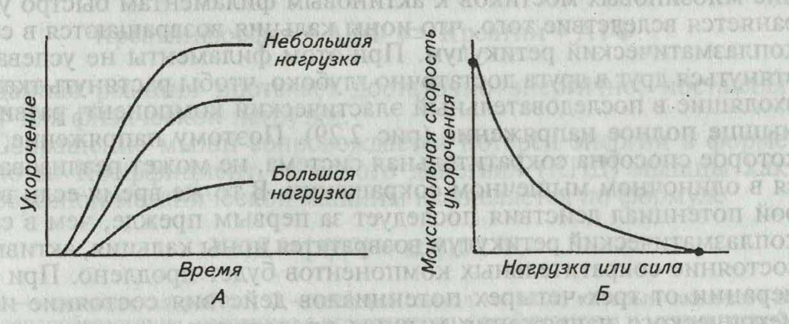


Рис. 2.27. Зависимость латентного периода (*А*) и скорости (*Б*) сокращения мышцы от внешней нагрузки

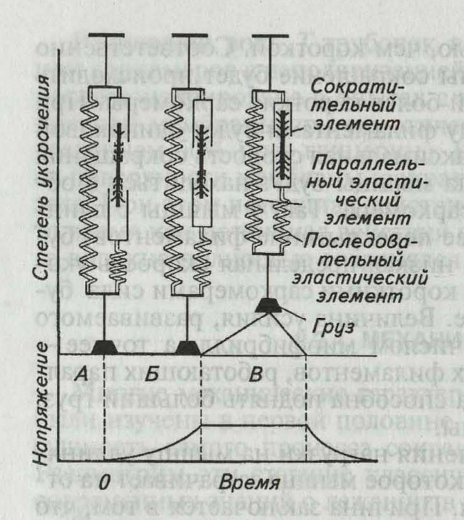


Рис. 2.28. Механизмы сокращения мышцы:

А — начало сокращения. Мышца представлена как сократительный элемент, соединенный последовательно и параллельно с эластическим элементом; *Б* — напряжение в мышце нарастает по мере растягивания последовательно расположенных эластических элементов; до определенного момента длина мышцы неизменна; *В* — при равенстве механического напряжения в мышце и массы груза последний падает и длина мышцы уменьшается (сокращение)

нент входят сухожилия, соединительная ткань, прикрепленная к сухожилиям. Согласно закону Гука длина объекта с идеальной эластичностью увеличивается пропорционально приложенной к нему силе. На схеме эластические элементы представлены в виде пружин. Укорочение или напряжение мышцы достигает своего максимума в течение 10...500 мс и зависит от типа мышцы, температуры и величины внешней нагрузки. Напомним, что при возбуждении и выходе ионов кальция из саркоплазматического ретикулума поперечные мостики сначала прикрепляются к актиновым нитям, а затем начинается процесс активного скольжения. Причем согласно строению мышцы активное скольжение сначала должно вызвать растяжение последовательного эластического элемента, прежде чем начнет развиваться укорочение всей мышцы (см. рис. 2.28).

В зависимости от частоты раздражения у мышц различают два вида сокращений: одиночное и тетаническое. *Одиночное сокращение* возникает при возбуждении мышечных волокон одним потенциалом действия. Во время одиночного сокращения прикрепление миозиновых мостиков к актиновым филаментам быстро устраняется вследствие того, что ионы кальция возвращаются в саркоплазматический ретикулум. При этом филаменты не успевают втянуться друг в друга достаточно глубоко, чтобы растянуть ткани, входящие в последовательный эластический компонент, развив в мышце полное напряжение (рис. 2.29). Поэтому напряжение, на которое способна сократительная система, не может реализоваться в одиночном мышечном сокращении. В то же время если второй потенциал действия последует за первым прежде, чем в саркоплазматический ретикулум возвратятся ионы кальция, активное состояние сократительных компонентов будет продлено. При генерации от трех-четырех потенциалов действия состояние изометрического напряжения мышцы продолжает нарастать до тех пор, пока напряжение, вызванное внутренним укорочением со-

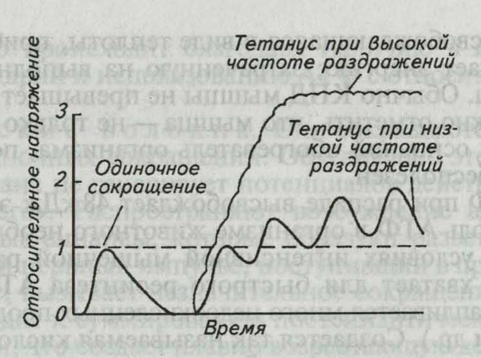


Рис. 2.29. Одиночное и тетаническое сокращения мышцы

кратительных компонентов, не станет достаточным, чтобы вызвать «пробуксовку» поперечных мостиков, препятствующих дальнейшему внутреннему укорочению. Такое сокращение мышцы называется *тетаническим*. В зависимости от частоты следования мышечных потенциалов действия возникают разные степени слияния одиночных сокращений и тетанического напряжения (см. рис. 2.29).

Источником энергии для сократительного процесса служит АТФ, что видно из выражения

$$\text{АТФ} \rightleftarrows \text{АДФ} + \text{Р} + \text{Свободная энергия.}$$

Однако концентрация АТФ в мышце довольно низкая, поэтому при длительном сокращении мышцы АТФ должно хватить ненадолго. В то же время АТФ быстро регенерирует за счет фосфорилирования АДФ, при этом высокоэнергетическая фосфатная группа поставляется за счет ферментативного расщепления богатого фосфором соединения — креатинфосфата. Этот процесс катализирует фермент креатинфосфокиназа:

$$\text{Креатинфосфат} + \text{АДФ} \rightleftarrows \text{Креатин} + \text{АТФ.}$$

Данная реакция протекает достаточно энергично, поставляя АТФ для физической нагрузки.

Сокращение мышц сопровождается потерей энергии в форме теплоты. Коэффициент полезного действия (КПД) мышцы как своеобразной механической машины вычисляется по формуле

$$\text{КПД} = [A/(A + \Omega)]100\,\%,$$

где A — механическая работа; Ω — тепловой выход мышцы, который включает в себя теплообразование, связанное с электрическим возбуждением и механической активацией мышцы, а также теплоту сокращения, пропорциональную величине укорочения мышцы.

Энергия, освобождающаяся в виде теплоты, приблизительно в 5 раз превышает энергию, затраченную на выполнение механической работы. Обычно КПД мышцы не превышает 20...30 %. Однако здесь важно отметить, что мышца — не только механическая машина, но и основной обогреватель организма, поэтому тепловой выход небесполезен.

1 моль АТФ при распаде высвобождает 48 кДж энергии, и для ресинтеза 1 моль АТФ в организме животного необходимо 3 моль кислорода. В условиях интенсивной мышечной работы запасов кислорода не хватает для быстрого ресинтеза АТФ. В итоге в организме накапливается много недоокисленных продуктов (молочной кислоты и др.). Создается так называемая кислородная задолженность, погашаемая после работы за счет автоматического усиления дыхания и кровообращения. Если же работа, несмотря на наличие кислородного долга, продолжается, то наступает утомление мышцы. В нормальных условиях утомление животного развивается прежде всего как отказ работы структур ЦНС. Децентрализованные мышцы (т. е. при перерезке нерва) при раздражении работают дольше, однако в конечном счете также утомляются. Скорость утомления у мышц разная в зависимости от типа энергетического обеспечения мышц.

2.2.5. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ГРУППЫ ПОПЕРЕЧНОПОЛОСАТЫХ МЫШЦ. ГЛАДКИЕ МЫШЦЫ

Механизмы мышечного сокращения были разобраны на примере работы фазных поперечнополосатых мышечных волокон, у которых сокращение происходит по закону «все или ничего» и обусловлено потенциалом действия, генерируемым наружной мембраной. Более детальные исследования поперечнополосатых мышц показали, что скелетные мышцы состоят более чем из одного вида волокон, различающихся по ряду показателей. Было выделено четыре основные группы мышечных волокон.

Быстрые фазические окислительные волокна. Эти волокна реагируют быстрым одиночным сокращением, причем утомление у них наступает медленно. Они содержат большое количество митохондрий; АТФ интенсивно образуется за счет окислительного фосфорилирования.

Быстрые фазические гликолитические волокна. Эти волокна также быстро сокращаются, но устают быстрее, чем волокна первой группы. АТФ образуется за счет процессов гликолиза; волокна бедны митохондриями.

Медленные фазические волокна. Как и у всех фазических волокон, сокращение у них происходит по закону «все или ничего», но длительность реакции продолжительнее, чем у первых двух групп. Усталость в этих волокнах наступает довольно

медленно. Это происходит благодаря наличию в них большого числа митохондрий и использованию АТФ с относительно низкой скоростью.

Тонические волокна. Они сокращаются медленно и не делают одиночных сокращений. Обусловлено это тем, что наружная мембрана не генерирует потенциалов действия по закону «все или ничего». Распространяют возбуждение вдоль волокна многочисленные синапсы, которые образуют разветвления аксона. Одиночный нервный импульс, поступивший в пресинаптическое окончание, вызывает незначительное сокращение. Серия импульсов приводит к суммированию постсинаптических потенциалов по времени, что создает плавно возрастающую деполяризацию мембраны мышечного волокна. Это, в свою очередь, вызывает градуальное движение миофиламентов в саркомерах волокна. Тонические волокна слабее, чем фазические, и соответственно мало тратят энергии. Поэтому при небольшом энергетическом обеспечении (в них относительно мало гликогена и митохондрий) они способны долго работать не утомляясь.

Гладкие мышцы названы в противоположность поперечно-полосатым мышцам, поскольку в них не упорядочены слои актиновых и миозиновых филаментов, формируемых в саркомеры. Внутри миоплазмы филаменты гладкой мышцы распределены в какой-то степени бессистемно. Гладкие мышцы, образующие стенки внутренних органов — пищевода, мочевого пузыря, артерий, артериол и др., состоят из мелких одноядерных веретенообразных клеток (рис. 2.30) диаметром 2...20 мкм, который увеличивается в 10...100 раз при сокращении мышцы. Клетки объединены друг с другом посредством плотных контактов, обеспечивающих подобно электрическим синапсам распространение электрического тока от клетки к клетке. Иннервация гладкой мышцы сильно отличается от иннервации скелетной. Аксоны не образуют синапсов с мышечными волокнами. Освобождение медиатора происходит из

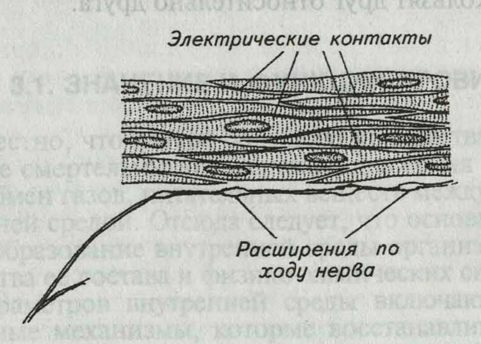


Рис. 2.30. Схема строения гладкой мышцы

многочисленных расширений по всей длине аксона, находящегося в гладкомышечной ткани. Медиатор диффундирует на некоторое расстояние, встречая на своем пути мышечные клетки и возбуждая их. Ионные каналы с рецепторами к медиатору на поверхности мембраны гладкомышечных волокон имеют низкую плотность.

Гладкие мышцы сокращаются и расслабляются значительно медленнее, чем поперечнополосатые. Саркоплазматический ретикулум в клетках гладких мышц имеет более простое строение. Он представлен всего лишь гладкими плоскими пузырьками, расположенными вблизи внутренней поверхности клеточной мембраны. Поэтому поверхностная мембрана гладкомышечных клеток способна выполнять кальцийрегулирующую функцию, которую осуществляет система *Т*-трубочек в отношении мембраны саркоплазматического ретикулума в поперечнополосатых мышечных волокнах. Ионы кальция с помощью активного Ca^{2+}-насоса постоянно выводятся через мембрану, в результате чего внутриклеточная концентрация этого иона в покоящейся мышце поддерживается на достаточно низком уровне. Потенциалы действия вызывают сильный входящий ток ионов кальция и, следовательно, наиболее сильные сокращения гладкомышечной клетки, поскольку интенсивность мышечного напряжения находится в градуальной зависимости от внутриклеточной концентрации ионов кальция.

Механизм регуляторной функции ионов кальция в сокращении гладкой мышцы отличается от такового в поперечнополосатой мышце. В гладкой мышце отсутствует белок тропонин, но имеется другой белок, напоминающий по строению тропонин, получивший название «кальмодулин». Ионы кальция соединяются с кальмодулином. Это соединение образует комплекс с протеинкиназой, активируя ее. В свою очередь, активированная протеинкиназа фосфорилирует участок, расположенный на миозиновой головке. Фосфорилированная миозиновая головка присоединяется к актину, и благодаря поперечным мостикам актиновые и миозиновые нити скользят друг относительно друга.

Глава 3
ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

Под системой крови понимают совокупность таких составляющих, как кровь — жидкая ткань организма, движущаяся в кровеносных сосудах, и ее производные — тканевая жидкость и лимфа, а также органы, в которых образуются и разрушаются форменные элементы крови. Физиология системы крови является разделом фундаментальной биологической дисциплины — гематологии (лат. haema — кровь). Физиология системы крови изучает состав и физико-химические свойства крови, функции форменных элементов крови, а также нейрогуморальные механизмы поддержания гомеостаза — постоянства состава и свойств тканевой жидкости, крови и лимфы.

Для ветеринарного или медицинского врача лабораторные исследования крови имеют очень большое значение. Во-первых, кровь можно легко и безболезненно взять у пациента. Во-вторых, разработан очень широкий спектр стандартных гематологических методов исследований и установлены границы колебаний показателей крови животных всех видов с учетом их породы, пола, возраста, различных условий содержания и физиологического состояния организма. Анализ полученных результатов исследований крови имеет важное информационное значение для диагностики, отслеживания течения болезни и прогнозирования ее исхода.

3.1. ЗНАЧЕНИЕ И ФУНКЦИИ КРОВИ

Давно известно, что потеря большого количества крови ведет к смерти. Также смертельны прекращение движения крови по сосудам или же обмен газов, питательных веществ между кровью и тканями и внешней средой. Отсюда следует, что основное назначение крови — это образование внутренней среды организма и обеспечение постоянства ее состава и физико-химических свойств. При изменениях параметров внутренней среды включаются различные компенсаторные механизмы, которые восстанавливают нарушенные свойства. В ряде случаев устанавливается новый уровень го-

меостатических показателей, позволяющих организму приспосабливаться к новым условиям жизнедеятельности.

Функции крови. Разнообразные функции крови можно объединить в три группы: транспортные, защитные и терморегуляторные.

Транспортные функции крови связаны с тем, что кровь, перемещаясь по системе сосудов, переносит из одного участка тела в другой все содержащиеся в ней компоненты. Питательные и минеральные вещества транспортируются между пищеварительным трактом, где они всасываются, и органами, в которых они депонируются или утилизируются. Кислород переносится от легких ко всем тканям организма. Продукты обмена веществ — диоксид углерода, вода, различные минеральные соли, пуриновые основания, мочевина, желчные пигменты и др. — кровью доставляются к органам выделения (почки, кожа, легкие, пищеварительный тракт). Очень важным для организма является перенос кровью биологически активных веществ — гормонов, ферментов, нервных медиаторов, цитомединов и др., благодаря чему осуществляются гуморальная регуляция функций всех структур организма, объединение их в единую систему. Обмен информацией между клетками и органами называется *креаторной связью.*

Защитные функции крови — ее участие в иммунитете. *Иммунитет* — это комплекс клеточных и гуморальных (химических) факторов защиты организма от чужеродного белка, микробов, вирусов, простейших, а также от собственных мутантных или отмерших клеток.

Клеточные факторы иммунитета — главным образом лейкоциты, которые борются с чужеродными телами, клетками и их токсинами (ядами). Гуморальные факторы — различные антитела, либо находящиеся в крови на протяжении всей его жизни, наследственно приобретенные, либо образующиеся в организме при внедрении антигенов. Антитела являются белками и называются иммуноглобулинами.

Терморегуляторная функция крови заключается в поддержании постоянства температуры тела. Она относит теплоту от более нагретых органов к менее нагретым. Например, печень, рубец, скелетные мышцы во время их активной деятельности выделяют много теплоты, которая вместе с оттекающей кровью переносится в другие органы и таким образом усредняется температура крови. Отдача теплоты с поверхности тела зависит от наполнения подкожных кровеносных сосудов. Если приток крови к коже увеличивается, то возрастает теплоотдача из организма. И наоборот, спазм кровеносных сосудов уменьшает приток крови к поверхности тела и ограничивает рассеивание теплоты.

3.2. КОЛИЧЕСТВО КРОВИ В ОРГАНИЗМЕ

Кровь циркулирует в замкнутой сосудистой сети, поэтому ее объем должен соответствовать объему сосудистого русла. Общий объем крови в организме является видовым признаком и обычно выражается в процентах от массы тела. Величина среднего объема крови: у лошади 9,8 %, крупного рогатого скота 8, мелкого рогатого скота 8,2, свиньи сального типа 4,6, свиньи мясного типа 7 %. У человека объем крови около 7 % массы тела.

У самцов, как правило, объем крови больше, чем у самок, из-за повышенного содержания эритроцитов. С возрастом объем крови уменьшается, наступает дегидратация (обезвоживание) организма.

Для определения объема крови в нее вводят какую-либо безвредную краску (например, конгорот). После того как краска распределится по всем сосудам, берут порцию крови из вены и определяют в ней концентрацию этой краски. Затем рассчитывают объем крови, в котором эта краска распределилась. С этой же целью используют метод меченых атомов. Берут кровь у животного, отделяют эритроциты и инкубируют их в растворе, содержащем радиоактивный фосфор. Эритроциты адсорбируют его из раствора и становятся «мечеными». Их снова вводят в кровь того же животного и через некоторое время определяют радиоактивность крови.

Из всего объема крови только примерно половина циркулирует по организму. Остальная же половина задерживается в расширенных капиллярах некоторых органов и называется депонированной. Органы, в которых депонирована кровь, называются кровяными депо (рис. 3.1).

Селезенка. Вмещает в своих лакунах — отростках капилляров до 16 % всей крови. Эта кровь практически выключена из кругооборота и не смешивается с циркулирующей кровью. При сокращении гладких мышц селезенки лакуны сжимаются и кровь поступает в общее русло.

Печень. Вмещает в себя до 20 % объема крови. Печень выполняет роль кровяного депо за счет сокращения сфинктеров печеноч-

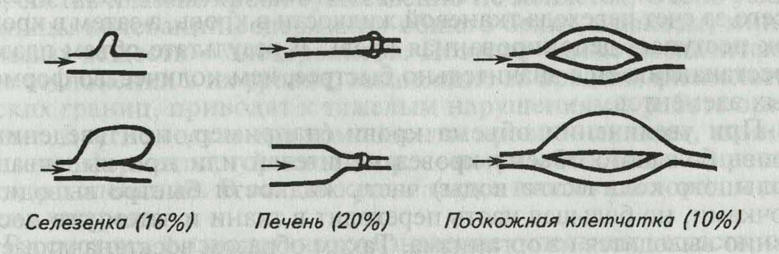


Рис. 3.1. Схема депонирования крови в различных органах

ных вен, по которым кровь оттекает от печени. Тогда в печень крови поступает больше, чем оттекает. Капилляры печени расширяются, кровоток в ней замедляется. Однако депонированная в печени кровь полностью не выключается из кровотока.

Подкожная клетчатка. Депонирует до 10 % крови. В кровеносных капиллярах кожи имеются анастомозы. Часть капилляров расширяется, заполняется кровью, а кровоток совершается по укороченным путям (шунтам).

Легкие также можно отнести к органам, депонирующим кровь. Объем сосудистого русла легких непостоянен, он зависит от вентиляции альвеол, величины кровяного давления в них и от кровенаполнения сосудов большого круга кровообращения.

Таким образом, депонированная кровь выключена из кровотока и в основном не смешивается с циркулирующей кровью. Вследствие всасывания воды депонированная кровь более густая, она содержит больше форменных элементов.

Значение депонированной крови заключается в следующем. Когда организм находится в состоянии физиологического покоя, его органы и ткани не нуждаются в усиленном снабжении кровью. В этом случае депонирование крови снижает нагрузку на сердце, и в результате оно работает на 1/5...1/6 своей мощности. При необходимости кровь из кровяных депо может быстро перейти в кровоток, например при физической работе, сильных эмоциональных переживаниях, вдыхании воздуха с высокой концентрацией диоксида углерода — т. е. во всех ситуациях, когда требуется увеличить доставку кислорода и питательных веществ органам.

В механизмах перераспределения крови между депонированной и циркулирующей участвует вегетативная нервная система: симпатические нервы вызывают увеличение объема циркулирующей крови, а парасимпатические — переход крови в депо. При поступлении в кровь большого количества адреналина происходит выход крови из депо.

При кровопотерях объем крови восстанавливается прежде всего за счет перехода тканевой жидкости в кровь, а затем в кровоток поступает депонированная кровь. В результате объем плазмы восстанавливается значительно быстрее, чем количество форменных элементов.

При увеличении объема крови (например, при введении в кровь большого объема кровезаменителей или при выпаивании большого количества воды) часть жидкости быстро выводится почками, но бо́льшая часть переходит в ткани и затем уже постепенно выводится из организма. Таким образом восстанавливается объем крови, заполняющей сосудистое русло.

3.3. СОСТАВ КРОВИ

Кровь относится к опорно-трофическим тканям. Она состоит из клеток — форменных элементов и межклеточного вещества — плазмы. К форменным элементам крови принадлежат эритроциты, лейкоциты и тромбоциты. Плазма крови представляет собой жидкость. Кровь — единственная ткань организма, где межклеточное вещество является жидкостью.

Чтобы отделить форменные элементы от плазмы, кровь надо предохранить от свертывания и отцентрифугировать. Форменные элементы как более тяжелые осядут, а над ними будет слой прозрачной, слегка опалесцирующей жидкости желтого цвета — плазма крови.

Если объем крови принять за 100 %, то форменные элементы составляют около 40...45 %, а плазма — 55...60 %. Объем форменных элементов в крови, главным образом эритроцитов, называется *гематокритной величиной* или *гематокритом*. Гематокрит может быть выражен в процентах (40...45 %) или в литрах эритроцитов, находящихся в 1 л крови (0,40...0,45 л/л).

Когда животное давно не поили или оно потеряло много жидкости (сильное потение, понос, обильная рвота), то гематокритная величина увеличивается. В этом случае говорят о «сгущении» крови. Такое состояние неблагоприятно для организма, так как существенно увеличивается сопротивление крови при ее движении, что заставляет сердце сильнее сокращаться. В порядке компенсации происходит переход воды из тканевой жидкости в кровь, уменьшается ее выведение почками и, как следствие, возникает жажда. Уменьшение гематокрита чаще имеет место при заболеваниях — при понижении образования эритроцитов, усиленном их разрушении или после кровопотери.

Химический состав крови. Плазма крови содержит 90...92 % воды и 8...10 % сухого остатка. Сухой остаток составляют белки, липиды, углеводы, промежуточные и конечные продукты их обмена, минеральные вещества, гормоны, витамины, ферменты и другие биологически активные вещества. Важно отметить, что, несмотря на постоянный обмен веществ между кровью и тканями, состав плазмы крови существенно не меняется. Очень узкие границы колебаний содержания общего белка, глюкозы, минеральных веществ — электролитов. Поэтому самые незначительные отклонения в их уровне, выходящие за пределы физиологических границ, приводят к тяжелым нарушениям в работе организма. Другие составные компоненты крови — липиды, аминокислоты, ферменты, гормоны и пр. — могут иметь более широкий спектр колебаний. В состав крови также входят кислород и диоксид углерода.

Рассмотрим физиологическое значение отдельных веществ, содержащихся в крови.

Б е л к и. Белки крови состоят из нескольких фракций, которые можно разделить различными способами, например методом электрофореза. В каждую фракцию входит большое количество белков, обладающих специфическими функциями.

Альбумины. Образуются в печени, имеют сравнительно с другими белками небольшую молекулярную массу. В организме выполняют трофическую, или питательную, функцию, являясь источником аминокислот, и транспортную, участвуя в переносе и связывании в крови жирных кислот, пигментов желчи, некоторых катионов.

Глобулины. Синтезируются в печени, а также различными клетками — лейкоцитами, плазмоцитами. Молекулярная масса глобулинов больше, чем альбуминов. Глобулиновую фракцию белков дополнительно можно разделить на три группы — альфа-, бета- и гамма-глобулины. Альфа- и бета-глобулины участвуют в транспорте холестерина, фосфолипидов, стероидных гормонов, катионов. Гамма-глобулиновая фракция включает в себя различные антитела.

Отношение количества альбуминов к глобулинам называется белковым коэффициентом. У лошадей и крупного рогатого скота глобулинов больше, чем альбуминов, а у свиней, овец, коз, собак, кроликов и у человека преобладают альбумины. Такая особенность влияет на некоторые физико-химические свойства крови.

Белки играют большую роль в свертывании крови. Так, фибриноген, относящийся к глобулиновой фракции, во время свертывания переходит в нерастворимую форму — фибрин и становится основой кровяного сгустка (тромба). Белки могут образовывать комплексы с углеводами (гликопротеины) и с липидами (липопротеины).

Независимо от функции каждого белка, а их в плазме крови насчитывают до 100, они в совокупности определяют вязкость крови, создают в ней определенное коллоидное давление, участвуют в поддержании постоянного рН крови.

Физиологические колебания количества общего белка крови связаны с возрастом, полом, продуктивностью животных, а также с условиями их кормления и содержания. Так, у новорожденных животных в крови отсутствуют гамма-глобулины (естественные антитела), они поступают в организм с первыми порциями молозива. С возрастом в крови увеличивается содержание глобулинов и одновременно снижается уровень альбуминов. При высокой молочной продуктивности коров содержание белков в крови повышается. После вакцинации животных увеличение содержания белков в крови происходит за счет иммуноглобулинов. У здоровых животных общее количество белка в крови составляет 60...80 г/л, или 6...8 г/100 мл.

Как известно, характерной особенностью химического состава белков является наличие азота, поэтому многие методы определе-

ния количества белков в крови и тканях основаны на определении концентрации белкового азота. Однако азот присутствует и во многих других органических веществах, являющихся продуктами распада белков, — это аминокислоты, мочевая кислота, мочевина, креатин, индикан и многие другие. Совокупный азот всех этих веществ (за исключением белкового азота) называется остаточным, или небелковым, азотом. Его количество в плазме составляет 0,2...0,4 г /л. Остаточный азот в крови определяют с целью оценки состояния белкового обмена: при усиленном распаде белка в организме содержание остаточного азота возрастает.

Липиды. Липиды крови подразделяют на нейтральные липиды, состоящие из глицерина и жирных кислот (моно-, ди- и триглицериды), и сложные — холестерин, его производные и фосфолипиды. В крови присутствуют также свободные жирные кислоты. Содержание общих липидов в крови может изменяться в больших пределах (например, у коров в норме колебание липидов в пределах 1...10 г/л). При увеличении содержания в крови липидов (например, после приема жирной пищи) плазма начинает заметно опалесцировать, мутнеет, приобретает молочный оттенок, а у кур при отстаивании плазмы жир может всплывать в виде толстой капли.

Углеводы. Углеводы крови представлены главным образом глюкозой. Но содержание глюкозы определяют не в плазме, а в цельной крови, так как глюкоза частично адсорбируется на эритроцитах. Концентрация глюкозы в крови у млекопитающих удерживается в очень узких границах: у животных с однокамерным желудком 0,8...1,2 г/л, а с многокамерным желудком 0,04...0,06 г/л. У птиц содержание глюкозы в крови выше, что объясняется особенностями гормональной регуляции углеводного обмена.

Кроме глюкозы в плазме крови содержатся и некоторые другие углеводы — гликоген, фруктоза, а также продукты промежуточного обмена углеводов и липидов — молочная, пировиноградная, уксусная и другие кислоты, кетоновые тела. В крови жвачных животных присутствует больше летучих жирных кислот (ЛЖК), чем у животных других видов, это обусловлено особенностями рубцового пищеварения. В форменных элементах крови имеется небольшое количество гликогена.

Как уже было сказано, в крови содержатся различные биологически активные вещества — ферменты, гормоны, медиаторы и др.

Минеральный состав крови. Неорганические вещества в крови могут находиться как в свободном состоянии, т. е. в виде анионов и катионов, так и в связанном, входя в структуру органических веществ. Больше всего в крови катионов натрия, калия, кальция, магния, анионов хлора, бикарбонатов, фосфатов, гидроксильной группы OH^-. В крови также содержатся йод, железо, медь, кобальт, марганец и другие макро- и микроэлементы. Общее содержание минеральных веществ в крови постоянная величина (до 10 г/л) для каждого вида животного.

Следует иметь в виду, что концентрация отдельных ионов в плазме крови и в форменных элементах неодинакова. Так, преимущественно в плазме находятся натрий, кальций, хлор, бикарбонаты, в эритроцитах же более высокая концентрация калия, магния и железа. Однако и в эритроцитах, и в лейкоцитах, и в плазме крови уровень концентрации отдельных ионов (ионограмма) постоянный, что поддерживается непрерывным активным и пассивным транспортом ионов через полупроницаемые мембраны клеток.

Физиологические колебания содержания минеральных веществ в крови обусловлены питанием, возрастом, продуктивностью животных и их физиологическим состоянием. От их содержания зависят такие свойства крови, как плотность, pH, осмотическое давление.

3.4. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ

Кровь представляет собой суспензию, в которой жидкая фаза — плазма, а частицы — форменные элементы. Как и все другие клетки организма, мембраны эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов поляризованы, причем наружная поверхность мембран заряжена положительно по отношению к внутренней. Вокруг клеток крови, как и эндотелиальных клеток, формируется облако отрицательных зарядов. Благодаря одноименным зарядам клетки крови отталкиваются друг от друга и от стенок кровеносных сосудов. При потере зарядов форменные элементы крови могут склеиваться и слипаться.

Кровь обладает следующими физико-химическими свойствами: плотностью, вязкостью, поверхностным натяжением, кислотно-щелочным равновесием (pH), коллоидно-осмотическим давлением и свертыванием.

Плотность и вязкость крови. Плотность (удельная масса) крови — это масса единицы объема. Плотность цельной крови равна 1,045...1,055. Это означает, что 1 мл крови имеет массу 1,045...1,055 г, а 1 л крови — 1,045...1,055 кг. Поэтому концентрацию веществ в крови выражают в граммах, в миллиграммах или молях, содержащихся в 1 л крови. Например, выражение 8 г/л означает, что в 1 л крови содержится 8 г какого-то вещества. Допускается также расчет концентрации не на 1 л, а на 100 мл крови (г/100 мл или г/%).

Плотность плазмы крови равна 1,025...1,034, а эритроцитов — 1,090. Бóльшая плотность эритроцитов по сравнению с плазмой объясняется наличием в них железа. Благодаря разной плотности эритроциты и плазму можно разделить при центрифугировании или отстаивании.

Плотность крови зависит от количества в ней эритроцитов, гемоглобина, белков и солей в плазме. Большое количество липидов в плазме крови снижает ее плотность.

В я з к о с т ь крови — это сила внутреннего трения, или сцепления, частиц жидкости. Она в 4...5 раз больше вязкости дистиллированной воды, это величина относительной вязкости крови. Чем больше эритроцитов в крови, тем больше вязкость крови. Увеличивают вязкость крови глобулярные белки, особенно фибриноген. Альбумины в меньшей степени влияют на вязкость.

Интересно, что вязкость крови, движущейся по кровеносным сосудам (in vivo), отличается от вязкости крови, взятой для исследования (in vitro). In vivo вязкость крови зависит от длины и диаметра сосуда, от скорости кровотока. Например, в крупных сосудах, где большая скорость движения крови, форменные элементы перемещаются ближе к оси сосуда, а вблизи стенок течет плазма с меньшей вязкостью. В капиллярах вязкость крови уменьшается, так как форменные элементы могут проходить только по одному, а между ними располагается столбик плазмы. При резком замедлении тока крови эритроциты могут слипаться и образовывать большие скопления — конгломераты. В этом случае вязкость крови увеличивается.

Чем больше вязкость, тем больше сердцу приходится работать, чтобы проталкивать кровь по сосудам. Поэтому вязкость крови значительно влияет на гемодинамику и формирование кровяного давления.

Поверхностное натяжение крови. Поверхностное натяжение крови — это сила сцепления или взаимодействия молекул поверхностного слоя жидкости, направленная от поверхности внутрь. Поверхностное натяжение крови ниже, чем у воды, за счет присутствия в ней поверхностно-активных веществ (ПАВ): низкомолекулярных жирных кислот, желчных кислот, различных ароматических веществ.

При увеличении в крови ПАВ поверхностное натяжение вначале уменьшается, но затем быстро — в течение нескольких минут — восстанавливается до первоначального уровня. Считают, что в этих реакциях участвуют катионы кальция, которые осаждают различные органические кислоты, влияющие на поверхностное натяжение.

Поддержание постоянства поверхностного натяжения крови важно для нормальной транспортировки веществ между кровью и тканями и для движения крови по сосудам.

Кислотно-щелочное равновесие (КЩР) **крови.** В крови имеются кислотные и щелочные ионы. Суммарный заряд щелочных ионов больше, чем кислотных, и их соотношение называется кислотно-щелочным равновесием крови. Поэтому реакция крови слабощелочная и pH составляет 7,35. Показатель концентрации водородных ионов (pH) является одним из самых жестких констант организма. Это связано с тем, что любая химическая реакция протекает при оптимальном для нее уровне pH. Всякое изменение pH крови ведет к нарушению сердечной деятельности, дыхания, рабо-

ты мозга, печени и других органов. Сдвиг pH крови на несколько десятых, особенно в кислую сторону, несовместим с жизнью.

Между тем в кровь постоянно поступают различные вещества, способные нарушить pH крови. Они всасываются из пищеварительного тракта, реабсорбируются из канальцев почек, образуются в тканях. Среди метаболитов преобладают кислые вещества — угольная и молочная кислоты, кислые фосфаты и сульфаты, желчные кислоты и др. Но, несмотря на непрерывное изменение состава крови, ее pH остается на постоянном уровне. Как это происходит? Регуляция кислотно-щелочного равновесия осуществляется как химическими, так и физиологическими механизмами.

Химические механизмы регуляции протекают на молекулярном уровне. К ним относятся буферные системы крови и щелочной резерв. Физиологическая регуляция включает сложные нейрогуморальные механизмы, затрагивающие функции различных систем органов.

Буферные системы крови — это вещества, которые могут взаимодействовать либо с кислотными, либо с щелочными ионами, поступающими в кровь, и нейтрализовывать их. В результате химических реакций pH крови не изменяется, а уменьшается буферная емкость крови. При этом сами компоненты буферных систем не влияют на активную реакцию крови. Три буферные системы — бикарбонатная, фосфатная и белковая — находятся в плазме крови и одна — гемоглобиновая — в эритроцитах.

Бикарбонатная буферная система состоит из угольной кислоты (Na_2CO_3) и бикарбонатов натрия и калия ($NaHCO_3$ и $KHCO_3$). При попадании в кровь какой-либо кислоты, более сильной, чем угольная, она взаимодействует с бикарбонатами. В результате образуются нейтральная соль и угольная кислота. Угольная кислота нестойкая, она разлагается на воду и диоксид углерода; последний выводится через легкие. При появлении в крови избытка щелочных ионов они взаимодействуют с угольной кислотой и реакция крови не изменяется.

Фосфатная буферная система образована первичным (NaH_2PO_4) и вторичным (Na_2HPO_4) фосфатом натрия. Первичный фосфат обладает свойствами слабой кислоты, вторичный — слабой щелочи. Емкость этой системы небольшая, но она имеет важное значение в регуляции выделения фосфорных солей почками.

Белковая буферная система плазмы крови выполняет свою функцию благодаря тому, что белки являются амфотерными соединениями и могут нейтрализовывать как кислоты, так и щелочи.

Гемоглобиновая буферная система находится в эритроцитах. Если буферные свойства крови принять за 100 %, то 75 % приходится на гемоглобиновую. Она состоит из оксигемоглобина, т. е. соединения гемоглобина с кислородом, и восстановленного гемоглобина, т. е. освободившегося от кислорода. Механизм работы гемоглобиновой буферной системы заключается в следующем.

В тканевых капиллярах оксигемоглобин, отдавая кислород, превращается в восстановленный гемоглобин. Это вещество является очень слабой кислотой и существенно не влияет на pH крови. В легочных капиллярах диоксид углерода выводится из крови, и реакция крови могла бы измениться в щелочную сторону. Однако этого не происходит, так как образующийся оксигемоглобин обладает кислотными свойствами и предотвращает защелачивание крови.

Таким образом, значение буферных систем заключается в том, что pH крови может довольно долго оставаться на уровне 7,35, несмотря на поступление в кровь кислотных или щелочных компонентов.

Щелочной резерв крови — это сумма всех щелочных веществ крови, главным образом бикарбонатов натрия и калия. Величину щелочного резерва крови определяют по количеству диоксида углерода, которое может выделиться из бикарбонатов при взаимодействии с кислотой. В среднем щелочной резерв крови составляет 55...60 см^3. Чем больше щелочной резерв крови, тем лучше она защищена от кислых метаболитов. Поэтому у высокопродуктивных молочных коров, у спортивных лошадей с более интенсивным обменом веществ щелочной резерв крови находится на верхней границе нормы. Для повышения щелочного резерва в некоторых случаях в качестве подкормки жвачным животным дают питьевую соду — бикарбонат натрия, особенно это эффективно при скармливании кислого силоса.

Наряду с щелочным резервом в крови имеется и *кислотный резерв*, или кислотная емкость крови. Кислотная емкость крови имеет меньшее физиологические значение, но она необходима для нейтрализации избытка щелочных ионов.

Таким образом, при увеличении содержания в крови кислотных или щелочных компонентов прежде всего КЩР крови восстанавливается на молекулярном уровне за счет буферных систем или щелочного резерва, что не требует активного участия нейрогуморальных механизмов.

Если же молекулярные механизмы не способны сохранить КЩР, то наступают активные изменения в работе выделительных систем организма — почек, потовых желез, легких и пищеварительного тракта.

Почки нейтрализуют или удаляют из крови избыток либо кислотных, либо щелочных солей. Поэтому реакция мочи может колебаться в широких пределах — от 5,7 до 8,7. Потовые железы выполняют ту же функцию, удаляя из организма главным образом кислые ионы. Через легкие выводится из крови диоксид углерода, поэтому при повышенной концентрации углекислоты в крови наступает одышка, имеющая компенсаторное значение.

Большое значение в регуляции pH крови имеют железы пищеварительного тракта. В печени происходит нейтрализация сернокислых соединений, аммиака. Со слюной, поджелудочным и ки-

шечным соками выделяется много бикарбонатов. Например, со слюной у крупного рогатого скота за сутки удаляется до 300 г бикарбонатов. Энергичным способом удаления из крови водородных ионов является перевод их в состав желудочного сока. Обкладочные железы желудка синтезируют из поступающих с кровью водородных ионов и ионов хлора соляную кислоту, а также переводят в желудочный сок органические кислоты. Этим, кстати, объясняется хорошо известный факт: после напряженной мышечной работы усталость проходит после еды. И дело не в восстановлении затраченных калорий, ибо из пищи питательные вещества так быстро не всасываются, а в выделении из крови в желудок молочной кислоты и других метаболитов, накопившихся в результате мышечной деятельности.

Физиологические механизмы, участвующие в регуляции КЩР и pH крови, включают в себя рецепторы, улавливающие концентрацию водородных ионов, афферентные нервные пути, нервные центры, эфферентные нервы и органы-эффекторы.

Итак, pH крови имеет постоянную величину, что достигается как молекулярными, так и физиологическими регуляторными механизмами. Тем не менее кислотно-щелочной баланс может изменяться. При некоторых физиологических и патологических реакциях возможно увеличение в крови кислых или щелочных продуктов. Сдвиг КЩР в кислую сторону называется *ацидозом*, а в щелочную — *алкалозом*.

По величине сдвига КЩР ацидозы и алкалозы бывают компенсированными и некомпенсированными. Вначале при поступлении в кровь избытка кислот или щелочей pH крови не изменяется, но уменьшается запас буферной емкости. Такой ацидоз или алкалоз — без сдвига pH — называется *компенсированным*, так как он компенсирован за счет запаса имевшегося в крови щелочного или кислотного резерва. Компенсированные ацидозы и алкалозы наблюдаются часто у здоровых животных и отличаются кратковременностью.

Когда буферная емкость крови окажется исчерпанной, тогда реакция крови, естественно, изменяется. Такой ацидоз или алкалоз, когда изменяется pH крови, называется *некомпенсированным*.

По механизмам возникновения ацидозы и алкалозы могут быть газовыми и негазовыми. *Газовый* ацидоз наблюдается при затруднении дыхания, при содержании животных в душных, плохо вентилируемых помещениях. В крови тогда накапливается диоксид углерода, превращающийся в угольную кислоту. *Негазовый*, или метаболический, ацидоз возникает при накоплении в крови не угольной кислоты, а других кислот — молочной, фосфорной и др. Это возможно, например, при тяжелой мышечной работе или при скармливании большого количества кислого силоса.

Алкалозы встречаются реже, чем ацидозы. Газовый алкалоз возможен при усиленной вентиляции легких, когда кровь содержит

меньше диоксида углерода и защелачивается. Негазовый алкалоз обычно связан с поступлением в организм большого количества щелочных солей, в этом случае увеличивается резервная щелочность крови.

Коллоидно-осмотическое давление крови. Осмотическое давление — это сила, которая вызывает перемещение воды или растворенных в ней веществ через полупроницаемые мембраны. В организме все мембраны — сосудистые стенки, оболочки клеток или поверхности внутриклеточных образований — полупроницаемые. Они хорошо пропускают воду, но избирательно — растворенные вещества. Перемещение веществ между клетками, тканевой жидкостью и кровью зависит от их концентрации. Чем больше концентрация растворенных веществ, тем больше осмотическое давление данной жидкости.

В основном осмотическое давление крови определяется концентрацией минеральных солей. Их суммарное количество в плазме крови составляет около 0,9 г в 100 мл, это соответствует осмотическому давлению в 7,6 ати, или 5776 мм рт. ст. Органические вещества (например, глюкоза) мало влияют на величину осмотического давления. Объясняется это тем, что молекулы органических веществ намного крупнее неорганических ионов, поэтому в единице объема количество их частиц (молекул) меньше; осмотическое же давление зависит именно от числа молекул растворенного вещества.

Вещества, растворенные в плазме крови, переходят через мембраны из более концентрированного раствора в менее концентрированный, а вода, наоборот, из среды с меньшей концентрацией в большую. Постоянство осмотического давления крови имеет значение для обмена веществами между кровью, тканевой жидкостью и клетками и является столь же необходимым условием для жизни, как и другие показатели гомеостаза — pH, температура.

Рассмотрим на примере эритроцитов, как изменяются свойства клеток в растворах с разным осмотическим давлением. Внутри эритроцитов (в цитоплазме) такая же концентрация солей, как и в плазме крови, т. е. внутренняя среда эритроцитов изотонична плазме крови. Если эритроциты отделить от плазмы крови и поместить их в раствор соли с более высокой концентрацией (гипертонический), чем внутри эритроцитов, то вода будет переходить из эритроцитов в раствор до выравнивания осмотического давления по обе стороны мембраны. Эритроциты будут обезвоживаться, сморщиваться, уменьшаться в размере. Вначале этот процесс обратимый, и если эритроциты вернуть в изотонический раствор, то они восстановят и свою форму, и функции. В условиях, когда градиент концентрации солей по обе стороны мембраны большой, а эритроциты длительное время находятся в них, они погибают.

В растворах с более низкой концентрацией солей (гипотонический), чем внутри эритроцитов, вода под действием осмотического давления переходит в эритроциты. Эритроциты вби-

рают в себя воду, из двояковогнутых становятся сферическими (шарообразными), увеличиваются в объеме и разрываются. Такое явление — разрушение эритроцитов и выход из них гемоглобина — называется *гемолизом* (буквально — растворение крови). Гемолиз, произошедший в гипотоническом растворе, называется осмотическим.

Исходя из изложенного, следует помнить, что внутривенно можно вводить лишь те растворы, которые изотоничны крови, т. е. имеют такое же осмотическое давление, как и плазма крови. Такие растворы называются *физиологическими*. Самый элементарный физиологический раствор — это раствор хлорида натрия концентрацией 0,85 % для млекопитающих и птицы и 0,65 % — для холоднокровных животных.

Поскольку плазма крови содержит коллоиды (белки), то кровь обладает также и *коллоидным давлением*. Коллоидное давление называется также *онкотическим* (греч. onkos — припухание, вздутость). Оно составляет 15...35 мм рт. ст., т. е. менее 1 % от осмотического. Однако значение онкотического давления велико: это та сила, которая удерживает воду внутри сосудов и способствует переходу ее из тканевой жидкости в кровь. Это связано с гидрофильными свойствами белков плазмы крови. Онкотическим это давление называется потому, что при уменьшении его (например, при голодании, когда снижается содержание белков в крови) вода не удерживается в кровеносных сосудах и переходит в ткани, появляются «голодные» отеки. Внешний вид создается такой, будто ткани опухают.

Коллоидно-осмотическое давление складывается из осмотического и онкотического. При необходимости введения в кровь большого количества жидкостей или для перфузии органов и искусственного кровообращения, а также для выращивания культуры тканей следует учитывать не только осмотическое и онкотическое давление, но и оптимальный набор минеральных веществ. Поэтому физиологические растворы могут содержать кроме хлорида натрия и другие вещества. Так, в растворе Рингера содержатся хлориды натрия, калия, кальция и бикарбонат натрия. В раствор Локка кроме перечисленных компонентов входит глюкоза, а в раствор Тироде — хлорид магния и однозамещенный фосфат натрия. Более сложные растворы в своем составе имеют белки (альбумины) и поэтому называются плазмозамещающими растворами. Такие растворы в большей степени соответствуют плазме крови, так как имеют оптимальное коллоидно-осмотическое давление, реакцию, соответствующую крови, и соотношение различных компонентов.

В бывш. СССР была разработана искусственная кровь, содержащая помимо определенных катионов и анионов и других свойственных плазме крови компонентов фторуглеродные соединения, способные связывать и переносить кислород. Эту жидкость, а ее

назвали «голубой кровью», можно использовать для замещения крови вместо донорской.

Регуляция коллоидно-осмотического давления. Коллоидное давление крови зависит от содержания белков и, следовательно, обусловлено регуляцией белкового обмена. Осмотическое давление крови подвержено более частым колебаниям, обычно не выходящим из физиологических границ благодаря сложным регуляторным взаимодействиям между кровью и органами.

Рассмотрим следующий опыт: лошади ввели в вену 7 л 5%-ного раствора сульфата натрия. По расчету это должно повысить осмотическое давление крови в два раза, однако уже через 10 мин оно восстановилось. Каким образом происходит восстановление осмотического давления?

Процесс начинается с перераспределения воды между кровью и тканевой жидкостью. Если этого недостаточно и осмотическое давление не восстанавливается, то вступают в действие более сложные регуляторные механизмы.

В стенках кровеносных сосудов имеются рецепторные клетки, чувствительные к изменению осмотического давления крови. Эти клетки называются *осморецепторами*. Помимо кровеносных сосудов они находятся также в определенных структурах мозга, например в гипоталамусе (промежуточный мозг). При изменении осмотического давления крови в осморецепторах возникает потенциал действия, который по центростремительным нервным волокнам передается в гипоталамус и в кору больших полушарий. Центробежные нервные пути идут к выделительным органам. При участии почек, потовых желез, желудочно-кишечного тракта из организма уменьшается или увеличивается выделение воды и солей. Одновременно регулируется активность центра жажды, что вызывает изменение потребления животным воды и солей.

В эфферентную часть рефлекторной дуги часто вовлекаются как самостоятельные звенья железы внутренней секреции — гипофиз, надпочечники, щитовидная и паращитовидные железы, и их гормоны влияют на выделение воды и отдельных минеральных веществ из организма.

Таким образом, при изменении коллоидно-осмотического давления крови включаются нейрогуморальные механизмы, быстро восстанавливающие нормальные параметры крови.

3.5. ГЕМОСТАЗ И СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Гемостаз (лат. haema — кровь, stasis — остановка) — это механизмы, останавливающие кровотечения, а также направленные на сохранение крови в сосудах в жидком состоянии, препятствующие кровоточивости и восстанавливающие кровоток в том случае, если просвет сосуда окажется закупоренным тромбом.

Чтобы двигаться по сосудам и выполнять свои основные функции, кровь должна быть жидкой. Но одновременно кровь должна обладать и способностью свертываться, чтобы не произошло ее потери из поврежденного сосуда: при травмах и родах, при усиленном функционировании скелетных мышц и других органов (микротравмы капилляров). Динамическое единство свертывающей и противосвертывающей систем крови составляет сущность гемостаза.

Время свертывания крови является видовым признаком: кровь лошади свертывается через 10...14 мин после взятия, крупного рогатого скота — через 6...8 мин. Время свертывания крови может изменяться в ту или иную сторону. В одних случаях это имеет приспособительное значение, а в других может быть причиной серьезных расстройств. При пониженной способности крови к свертыванию возникают кровотечения, при повышенной — наоборот, кровь свертывается внутри сосудов, закупоривая их тромбом.

Остановка кровотечения происходит в три этапа:

образование микроциркуляционного, или тромбоцитарного, тромба;

свертывание крови, или гемокоагуляция;

ретракция (уплотнение) кровяного сгустка и фибринолиз (его растворение).

Образование микроциркуляционного тромба. Микроциркуляционный тромб образуется в мелких кровеносных сосудах с низким кровяным давлением и медленным течением крови. При травме таких сосудов или же при изменении свойств внутренней поверхности сосудов (шероховатости, изъязвлении, потере электрического заряда) сначала возникает рефлекторный спазм сосуда, в результате чего уменьшается приток крови к поврежденному участку.

Затем к внутренней поверхности сосуда подходят тромбоциты — кровяные пластинки. Они распластываются на этом участке, вытягивают навстречу друг другу отростки и образуют тромбоцитарную массу (тромб) из слипшихся, потерявших электрические заряды тромбоцитов. Тромбоцитарный тромб вначале рыхлый, потом он уплотняется и закрывает дефект сосуда. Склеивание, слипание тромбоцитов называется *адгезией*, а образование тромбоцитарной массы — *агрегацией*. В процессах адгезии и агрегации участвуют биологически активные вещества, выделяющиеся из тромбоцитов и из стенок кровеносных сосудов, а также поступающие сюда с кровью. Это — адреналин, норадреналин, серотонин и др.

Микроциркуляционный гемостаз вполне достаточен для предотвращения кровотечения из мелких сосудов. Но при повреждении более крупных сосудов, в которых кровяное давление более высокое, тромбоцитарная масса быстро вымывается током крови, и тогда начинается новый этап гемостаза — свертывание. В результате свертывания образуется плотный кровяной сгусток, ос-

нову которого составляют волокна фибрина — свернувшегося белка плазмы крови. Фибриновый тромб уже надежно защищает сосуд от кровотечения.

Свертывание крови, или гемокоагуляция. Свертывание крови завершается образованием фибринового тромба и представляет собой сложный ферментативный каскадный процесс. Первую научно обоснованную теорию свертывания крови, лежащую в основе современной теории гемокоагуляции, сформулировал профессор Юрьевского, ныне Тартуского, университета А. А. Шмидт (1861), а затем ее дополнил чешский ученый Моравиц (1905). Наибольшее число открытий, связанных со свертыванием крови, было сделано в годы Первой и Второй мировых войн, когда потребности военно-полевой хирургии вызывали необходимость более детального изучения механизмов остановки кровотечений и поисков средств борьбы с кровопотерями.

Сущность процессов свертывания крови заключается в выпадении в осадок фибриногена — белка, содержащегося в плазме крови. Выпавший в осадок фибриноген называется *фибрином.*

Кровь свертывается в случаях, если ее взять у животного в пробирку или какой-либо другой сосуд, или в самом организме при травме, изменении свойств эндотелия сосудов.

Гемокоагуляция представляет собой сложный комплекс ферментативных реакций, в котором принимают участие вещества, находящиеся в плазме крови, в форменных элементах крови и в эндотелиоцитах. Эти вещества называются *факторами свертывания крови.* Изучен химический состав и свойства 13 факторов, находящихся в плазме крови и сосудистой стенке, и 13 факторов, содержащихся в тромбоцитах. Факторы свертывания крови эритроцитов и лейкоцитов менее изучены.

По современной номенклатуре вещества (факторы), находящиеся в плазме крови или выделяющиеся из сосудистых стенок, обозначают римскими цифрами от I до XIII, а тромбоцитарные факторы — арабскими цифрами тоже от 1 до 13. По старой (традиционной) номенклатуре факторы свертывания крови называют по их химическому составу, по их свойствам, или же по имени пациентов, с которыми связано их открытие (табл. 3.1).

3.1. Плазменные факторы свертывания крови

№ п/п	Название	Биохимический состав	Функция
I	Фибриноген	Гликопротеид	Основа тромба. Выпадение в осадок. Выпавший в осадок фибриноген называется фибрин
II	Протромбин	»	Неактивный фермент. Активная форма называется тромбин. Вызывает выпадение в осадок фибриногена. Одновременно растворяет фибрин

Продолжение

№ п/п	Название	Биохимический состав	Функция
III	Тканевой тромбопластин	Фосфолипид	Участвует в образовании тканевой протромбиназы
IV	Кальций	Ионизированный кальций	Участвует во всех фазах свертывания крови
V, VI	Проакцелерин, акцелерин	Глобулин	Ускоряет свертывание крови. Неактивная и активная формы фермента вместе называются глобулин-акцелератор
VII	Конвертин	Белок	Фермент, участвует в образовании тканевой протромбиназы
VIII	Антигемофильный глобулин А	Глобулин	Участвует в образовании кровяной протромбиназы
IX	Антигемофильный глобулин В (фактор Кристмаса)	»	Участвует в образовании кровяной протромбиназы (активирует фактор X)
X	Фактор Стюарта — Прауэра	»	Участвует в образовании кровяной и тканевой протромбиназы, а также тромбина из протромбина
XI	Плазменный предшественник тромбопластина (фактор Розенталя)	Белок	Активирует фактор IX
XII	Фактор Хагемана	Полипептид	Контактный фактор. Активирует фактор XI и совместно с ним инициирует процесс свертывания крови. Участвует в фибринолизе
XIII	Фибринстабилизирующий фактор	»	Участвует в образовании фибрина, упрочняет связи между соседними молекулами. Участвует в регенерации тканей

Вещества, участвующие в свертывании крови, образуются постоянно и всегда присутствуют в крови, но в неактивном состоянии. При отсутствии хотя бы одного из факторов кровь теряет способность свертываться. Причин для этого существует много. Иногда это генетические заболевания (гемофилия), передающиеся по наследству. Кроме людей гемофилия встречается у лошадей, собак, свиней. Кровь не свертывается при уменьшении в плазме количества ионов кальция, при заболеваниях печени.

В биосинтезе многих факторов свертывания крови участвует витамин K (антигеморрагический витамин). Поэтому авитаминоз K сопровождается кровоизлияниями. В некоторых кормах может содержаться дикумарин — антагонист витамина K, поэтому отравление этим веществом также сопровождается несвертываемостью

крови. Дикумарин используют для борьбы с грызунами, вводя его в приманку. После поедания такой отравы крысы погибают от множественных внутренних кровоизлияний.

Свертывание крови протекает в три фазы с образованием соответственно протромбиназы, тромбина и фибрина.

П е р в а я   ф а з а. Протромбиназа — это комплекс веществ, обладающих ферментативной активностью. Образование протромбиназы может идти двумя путями — внутренним и внешним. Внутренняя активация факторов идет за счет веществ, присутствующих в плазме и в форменных элементах крови: фактор Хагемана (XII), фактор Розенталя (XI), антигемофильные глобулины А и В (VIII, IX), ионы кальция (IV), глобулин-акцелерин (VIII, VI).

Внутренняя система образования протромбиназы инициирует свертывание крови без внешнего повреждения стенок сосудов. Активатором в этом случае являются поврежденные мембраны тромбоцитов: тромбоциты после адгезии и агрегации на измененной сосудистой стенке разрушаются. Активный ферментный комплекс, образующийся за счет факторов, находящихся внутри сосуда, называется *кровяной протромбиназой.* Он образуется в течение 5...10 мин.

Процесс начинается с активации фактора Хагемана (XII) и подобно цепной реакции охватывает другие факторы. Фактор Хагемана называют *контактным фактором*, так как после активации он не уносится потоком крови, а остается на поврежденной поверхности.

Внешний путь активации ферментов начинается с повреждения сосудов, когда из разрушенных эпителиальных клеток выделяется тканевой тромбопластин (III). Он взаимодействует с белком проконвертином (VII), глобулином-акцелерином (V, VI), фактором Стюарта — Прауэра (X) и ионами кальция. При этом активаторами являются элементы разрушенных стенок кровеносного сосуда — коллагеновые волокна, фосфолипиды мембран и др. Образовавшийся ферментный комплекс называется *тканевой протромбиназой.* Он образуется быстрее, чем кровяная протромбиназа, — за 5...10 с.

Итак, первая фаза свертывания крови заканчивается образованием протромбиназы — активного ферментного комплекса.

В т о р а я   ф а з а свертывания крови заключается в том, что под влиянием протромбиназы и в присутствии ряда плазменных факторов (ионы кальция, проконвертин, фактор Стюарта — Прауэра) происходит активация нового участника гемокоагуляции — протромбина. Протромбин — неактивный фермент, под воздействием протромбиназы переходит в активную форму — тромбин. Этот процесс происходит всего за 1...5 с.

Обнаружено, что небольшое количество протромбина постоянно активируется и превращается в тромбин, но в нормальных условиях концентрация тромбина недостаточна для того, чтобы вызвать свертывание крови.

Протромбин синтезируется в печени и находится в крови в довольно высокой концентрации. В 10 мл крови его содержится такое количество, которого достаточно, чтобы свернулась вся кровь в организме — вот такой «резерв». Однако накопления его в крови не происходит: причины этого будут рассмотрены дальше.

Третья фаза свертывания крови происходит при участии тромбина. Активный тромбин вызывает выпадение в осадок фибриногена — белка, постоянно находящегося в плазме крови.

Как и протромбин, фибриноген непрерывно синтезируется в печени и поступает в кровь; его концентрация в среднем составляет 2...4 г/л. Часть фибриногена из крови через стенки капилляров выходит в межклеточную жидкость и по лимфатическим сосудам возвращается в кровь, поэтому лимфа, как и кровь, обладает способностью свертываться. В сосудистом эпителии какое-то количество фибриногена распадается до полипептидов и аминокислот.

Поскольку в организме постоянно образуется некоторое количество тромбина, то небольшая часть фибриногена может перейти в нерастворимое состояние — фибрин. Отметим, что это происходит не в случае свертывания крови, а в обычных условиях. Образующийся фибрин покрывает нежным тонким слоем внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, а также все узкие каналы организма — слезные протоки, молочные канальцы, желчевыводящие пути, семенной канатик и др. Слой фибрина улучшает проницаемость капилляров. Кроме того, фибрин адсорбирует излишки тромбина и других факторов свертывания, препятствуя свертыванию крови.

Фибрин вначале появляется в виде нежных тонких беловатых волокон (нитей). В петлях волокон застревают форменные элементы крови, поэтому сгусток крови приобретает из-за эритроцитов красный цвет. Затем нити фибрина уплотняются, из фибрина-мономера образуется фибрин-полимер, сгусток крови становится более плотным и прочным.

Образование фибринового тромба заканчивает третью фазу свертывания крови, и далее начинается послефаза, или, как чаще говорят, третий этап гемостаза.

Третий этап гемостаза включает два процесса — ретракцию кровяного сгустка и его растворение — фибринолиз.

Ретракция, или сокращение и уплотнение фибринового тромба, сопровождается выделением из него сыворотки крови — прозрачной жидкости желтого цвета. По составу сыворотка подобна плазме, но в ней нет фибриногена и ряда других факторов свертывания крови, поэтому она не может свертываться. В ретракции кровяного сгустка участвуют ферменты тромбоцитов (например, тромбостенин).

Биологическое значение ретракции сгустка крови заключается в том, что сгусток становится, во-первых, более прочным и непро-

ницаемым для крови, а во-вторых, он стягивает края поврежденного сосуда, способствуя регенерации.

Фибринолиз — это процесс ферментативного растворения фибрина. Распадается до аминокислот фибрин, отложившийся в естественных условиях на внутренней поверхности сосудов, в межклеточном пространстве, в каналах и мелких протоках органов, а также составляющий основу кровяного сгустка. В результате фибринолиза происходит рассасывание мелких тромбов, а в более крупных тромбах — образование каналов, по которым может восстановиться движение крови; это явление называется канализацией тромба.

Фермент, растворяющий фибрин, называется плазмином. У здорового животного в крови находится его неактивная форма — плазминоген. Плазминоген синтезируется в печени, костном мозге, в почках. Наиболее низкая концентрация его в крови плодов и новорожденных. При беременности уровень плазминогена в крови повышается.

В организме существует большое количество веществ, являющихся активаторами плазминогена, под их воздействием плазминоген превращается в плазмин. Одним из активаторов является фактор Хагемана, играющий ключевую роль в свертывании крови. Выработка активаторов плазминогена усиливается под влиянием различных стимулов — адреналина, никотиновой кислоты, при физических и психических нагрузках, то есть в тех случаях, когда повышается свертываемость крови. Активаторы плазминогена обычно адсорбируются, как и сам плазминоген, в слое фибрина, покрывающего интиму сосудов.

Кроме активаторов в крови имеются и ингибиторы, или антиплазмины, — вещества, блокирующие или разрушающие плазмин, а также антиактиваторы плазминогена — вещества, тормозящие активацию плазминогена. В совокупности плазминоген вместе со своими активаторами и ингибиторами составляет *фибринолитическую систему крови*.

Таким образом, мы рассмотрели основные механизмы гемостаза — механизмы, благодаря которым кровь находится в кровеносных сосудах в жидком состоянии, в случае необходимости может свертываться и затем за счет фибринолиза вызывать восстановление кровотока.

Почему кровь не свертывается в кровеносных сосудах? Причин несколько.

1. Вещества, участвующие в свертывании крови, находятся в неактивном состоянии. Хотя небольшое количество фибрина в естественных условиях и образуется, но фибринолитическая система уравновешивает этот процесс и препятствует превышению его физиологического порога в крови.

2. Внутренняя поверхность кровеносных сосудов гладкая, имеет отрицательный электрический заряд, как и форменные элемен-

ты крови. Поэтому тромбоциты не прилипают к стенкам сосудов и не разрушаются. Постоянное движение крови приводит к тому, что форменные элементы распределяются ближе к оси сосудов, а вдоль стенок струится плазма крови — это тоже предохраняет тромбоциты от разрушения. При резком замедлении или остановке движения крови вероятность ее свертывания повышается.

3. Клетки кровеносных сосудов продуцируют тканевые гормоны — простагландины. Простагландины препятствуют агрегации тромбоцитов, а если тромбоцитарная пробка уже образовалась, то простагландины ограничивают ее распространение на другие участки сосуда.

4. В крови присутствуют естественные антикоагулянты, то есть вещества, препятствующие свертыванию крови. Одни из них — антитромбопластины — задерживают образование протромбиназы, другие — антитромбины — блокируют образование тромбина.

Примером таких веществ служит гепарин, который тормозит свертывание крови во всех трех фазах, то есть обладает широким спектром действия. Гепарин синтезируется в базофилах крови и в тучных клетках, находящихся в различных тканях. Много гепарина содержится в печени (это объясняет его название), в легких, в селезенке. В крови его уровень в 2—4 раза больше, чем необходимо, то есть имеется его резерв. Вспомним, что и протромбина — предшественника тромбина — в крови тоже избыток.

Фармакологический препарат гепарина получают либо из печени животных (на мясокомбинатах), либо синтетическим путем. В медицине и ветеринарии его используют для хранения жидкой крови (чтобы она не свернулась в пробирке), при катетеризации кровеносных сосудов. Гепарин применяют также для лечения целой группы заболеваний, сопровождающихся кровоточивостью и повышенной способностью крови к свертыванию, для профилактики внутрисосудистого тромбообразования и рассасывания свежих рыхлых сгустков крови.

Регуляция свертывания крови. Как уже было сказано, время свертывания крови является видовым признаком животных. Однако в ряде случаев это время изменяется. Если время свертывания крови увеличивается — говорят о замедлении свертывания, если укорачивается — об ускорении.

Давно известно, что у доноров, а также у людей перед операцией время свертывания крови уменьшается с 8...10 до 3...4 мин. Сходная реакция отмечена у студентов перед сдачей трудного экзамена. У животных при болевых раздражениях, как и у людей, также возрастает свертывающая способность крови. Поскольку во всех этих случаях повышается активность симпатической нервной системы и увеличивается выброс в кровь адреналина, то ранее полагали, что симпатический отдел нервной системы ускоряет свертываемость крови.

Однако затем оказалось, что ускорение свертывания крови происходит и при возбуждении парасимпатической нервной системы, и при введении в кровь ацетилхолина. Это позволило сделать заключение о том, что в процессе эволюции выработалась одна реакция на все воздействия — ускорение свертывания крови. Эта реакция имеет защитно-приспособительный характер, она подготавливает организм к более быстрому образованию сгустка крови при угрозе травмы.

При действии на организм любых чрезвычайных раздражителей происходит рефлекторный выброс в кровь из стенок кровеносных сосудов большого количества факторов свертывания и повышается содержание тромбина.

Большую роль в ускорении свертывания крови играет адреналин. При повышении содержания адреналина в крови из стенок кровеносных сосудов выделяется тромбопластин, который быстро превращается в кровяную протромбиназу. Адреналин также освобождает фосфолипиды из форменных элементов крови, активирует фактор Хагемана. Активация адреналином тканевых липаз приводит к расщеплению жиров и поступлению в кровь жирных кислот, обладающих тромбопластической активностью.

Важно отметить, что у здоровых людей и животных при всех случаях ускорения свертывания крови одновременно увеличивается активность фибринолитической системы, что предупреждает коагуляцию и образование тромбов, когда в этом нет необходимости, и способствует растворению уже образовавшегося фибрина.

Через некоторое время после ускорения свертывания крови наступает замедление. Это проявляется в удлинении времени образования сгустка крови. Считается, что уменьшение свертываемости крови является вторичным явлением, оно обусловлено израсходованием факторов свертывающей системы крови. Например, во время продолжительных родов или операций есть реальная угроза полной потери коагулирующих свойств крови.

Таким образом, в организме в диалектическом единстве существуют как свертывающие, так и противосвертывающие механизмы. К свертывающим механизмам относят все факторы, принимающие участие в свертывании крови, — плазменные, тромбоцитарные, сосудистые и др.

Противосвертывающая система включает две системы:

всегда находящиеся в крови естественные антикоагулянты — антитромбопластины, антитромбины, плазминоген и другие вещества, взаимодействующие с постоянно образующимся тромбином;

рефлекторная, включающаяся при образовании большого количества тромбина. В кровеносных сосудах имеются рецепторы, чувствительные к повышенному уровню тромбина. Возбуждение этих рецепторов приводит к выделению в кровь антикоагулянтов и активаторов фибринолитической системы.

В здоровом организме в условиях физиологического покоя мощность свертывающей и противосвертывающей систем уравновешена таким образом, что кровь остается жидкой, но в чрезвычайных ситуациях активность обеих систем возрастает и равновесие устанавливается на новом уровне. Регулирует эти процессы ЦНС и ее ведущий отдел — кора больших полушарий головного мозга.

3.6. ФОРМЕННЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ КРОВИ

К форменным элементам, или клеткам, крови относятся три класса: эритроциты, лейкоциты и тромбоциты.

Эритроциты. Морфология эритроцитов. Зрелые эритроциты у рептилий, амфибий, рыб и птиц имеют ядра. Эритроциты млекопитающих — безъядерные: ядра исчезают на ранней стадии развития в костном мозге. Эритроциты могут быть в форме двояковогнутого диска, круглые или овальные (овальные у лам и верблюдов) (рис. 3.2.) Каждый эритроцит желтовато-зеленого цвета, но в толстом слое эритроцитарная масса красного цвета (лат. erythros — красный). Красный цвет крови обусловлен наличием в эритроцитах гемоглобина.

Образуются эритроциты в красном костном мозге. Средняя продолжительность их существования составляет около 120 сут; разрушаются они в селезенке и в печени, лишь небольшая их часть подвергается фагоцитозу в сосудистом русле.

Эритроциты, находящиеся в кровяном русле, неоднородны. Они различаются по возрасту, форме, размеру, устойчивости к неблагоприятным воздействиям. В периферической крови одновременно находятся молодые, зрелые и старые эритроциты. Молодые эритроциты в цитоплазме имеют включения — остатки ядерной субстанции и называются *ретикулоцитами.* В норме ретикулоциты составляют не более 1 % от всех эритроцитов, повышенное их содержание указывает на усиление эритропоэза.

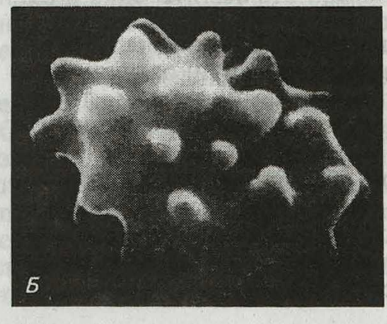


Рис. 3.2. Форма эритроцитов:

А — двояковогнутый диск (норма); *Б* — сморщенный в гипертоническом солевом растворе

Двояковогнутая форма эритроцитов обеспечивает большую площадь поверхности, поэтому общая поверхность эритроцитов в 1,5—2 тысячи раз превышает поверхность тела животного. Часть эритроцитов имеет шарообразную форму с выступами (шипиками), такие эритроциты называются *эхиноцитами*. Некоторые эритроциты — куполообразной формы — *стомациты*.

Диаметр эритроцитов у разных видов животных различен. Очень крупные эритроциты у лягушек (до 23 мкм) и у кур (12 мкм). Среди млекопитающих самые маленькие эритроциты — 4 мкм — имеют овцы и козы, а самые большие — свиньи и лошади (6...8 мкм). У животных одного вида в основном размеры эритроцитов одинаковы, и только небольшая часть имеет колебания в пределах 0,5...1,5 мкм.

Мембрана эритроцитов, как и у всех клеток, состоит из двух молекулярных липидных слоев, в которые встроены белковые молекулы. Одни молекулы образуют ионные каналы для транспорта веществ, а другие являются рецепторами (например, холинорецепторы) или имеют антигенные свойства (например, агглютиногены). В мембране эритроцитов высокий уровень холинэстеразы, что предохраняет их от плазменного (внесинаптического) ацетилхолина.

Через полупроницаемую мембрану эритроцитов хорошо проходят кислород и углекислый газ, вода, ионы хлора, бикарбонаты. Ионы калия и натрия проникают через мембрану медленно, а для ионов кальция, белковых и липидных молекул мембрана непроницаема. Ионный состав эритроцитов отличается от состава плазмы крови: внутри эритроцитов поддерживается более высокая концентрация калия и меньшая натрия, чем в плазме крови. Градиент концентрации указанных ионов сохраняется за счет работы натрий-калиевого насоса.

Гемоглобин — дыхательный пигмент, составляет до 95 % сухого остатка эритроцитов. В цитоплазме эритроцитов имеются нити актина и миозина, формирующие цитоскелет и ряд ферментов.

Оболочка эритроцитов эластична, поэтому они способны проходить через мелкие капилляры, диаметр которых в некоторых органах меньше диаметра эритроцитов.

При повреждении оболочки из эритроцитов в плазму крови выходит гемоглобин и другие компоненты цитоплазмы. Такое явление называется гемолизом. У здоровых животных в плазме разрушается очень небольшое количество старых эритроцитов, это — физиологический гемолиз. Причины более значительного гемолиза как in vivo, так и in vitro могут быть различными.

Осмотический гемолиз наступает при снижении осмотического давления плазмы крови. В таком случае вода проникает внутрь эритроцитов, эритроциты увеличиваются в размерах и разрываются. Устойчивость эритроцитов к гипотоническим растворам называется *осмотической резистентностью*. Ее можно определить, по-

мещая эритроциты, отмытые от плазмы крови, в растворы хлорида натрия разной концентрации — от 0,9 до 0,1 %. Обычно гемолиз начинается при концентрации хлорида натрия 0,5...0,7 %; полностью все эритроциты разрушаются при концентрации 0,3...0,4 %. Границы концентрации, при которых начинается и заканчивается гемолиз, называют шириной резистентности эритроцитов. Следовательно, не все эритроциты обладают одинаковой устойчивостью к гипотоническим растворам.

Осмотическая резистентность эритроцитов зависит от проницаемости их мембраны для воды, что связано с ее строением и возрастом эритроцитов. Повышение устойчивости эритроцитов, когда они выдерживают более низкую концентрацию соли, указывает на «старение» крови и задержку эритропоэза, а понижение резистентности — на «омоложение» крови, усиление кроветворения.

Механический гемолиз возможен при взятии крови (в пробирке): при насасывании из вены через узкие иглы, при грубом встряхивании и перемешивании. При заборе крови из вены струя крови из иглы должна стекать по стенке пробирки, а не ударяться о дно.

Термический гемолиз происходит при резком изменении температуры крови: например, при взятии крови у животного в зимнее время в холодную пробирку, при замораживании. При замораживании вода в клетках крови превращается в лед и кристаллы льда, увеличиваясь в объеме, разрушают оболочку. Термический гемолиз наступает также при нагревании крови выше 50...55 °С вследствие коагуляции белков в мембранах.

Химический гемолиз обычно наблюдается вне организма, при попадании в кровь кислот, щелочей, органических растворителей — спиртов, эфира, бензола, ацетона и др.

Биологический, или *токсический*, *гемолиз* может произойти прижизненно, при попадании в кровь различных гемолитических ядов (например, при змеиных укусах, при некоторых отравлениях). Биологический гемолиз возникает при переливании несовместимой группы крови.

Гемоглобин и его формы. Гемоглобин представляет собой соединение четырех молекул гема (небелковая пигментная группа) с глобином (простетическая группа). Гем содержит двухвалентное железо. Гем у животных всех видов одинакового состава, а глобины отличаются своим аминокислотным составом. Кристаллы гемоглобина имеют видовые особенности, что используется для идентификации крови или ее следов в судебной ветеринарии и медицине.

Гемоглобин связывает кислород и диоксид углерода и легко их отщепляет, благодаря чему осуществляет дыхательную функцию. Синтез гемоглобина происходит в красном костном мозге эритробластами и в течение существования эритроцитов не обменивается. При разрушении старых эритроцитов гемоглобин превра-

щается в желчные пигменты — билирубин и биливердин. В печени эти пигменты переходят в состав желчи и удаляются из организма через кишечник. Основная часть железа из разрушенного гема снова расходуется на синтез гемоглобина, а меньшая часть удаляется из организма, поэтому организму постоянно необходимо поступление железа с пищей.

Различают несколько форм гемоглобина (Hb). *Примитивный* и *фетальный гемоглобин* — соответственно у зародыша и плода. Эти формы гемоглобина насыщаются при меньшем содержании кислорода в крови, чем у взрослых животных. В течение первого года жизни у сельскохозяйственных животных фетальный гемоглобин (HbF) замещается полностью на гемоглобин, свойственный взрослым, — HbA.

Оксигемоглобин (HbO_2) — соединение гемоглобина с кислородом. *Восстановленный*, или редуцированный, — это гемоглобин, отдавший кислород.

Карбогемоглобин ($HbCO_2$) — гемоглобин, присоединивший диоксид углерода. HbO_2 и $HbCO_2$ — соединения непрочные, они легко отдают присоединившиеся молекулы газов.

Карбоксигемоглобин (HbCO) — соединение гемоглобина с угарным газом (CO). Гемоглобин значительно быстрее соединяется с угарным газом, чем с кислородом. Даже небольшая примесь угарного газа в воздухе — всего 0,1 % — блокирует около 80 % гемоглобина, т. е. он уже не может присоединить кислород и выполнить свою дыхательную функцию. HbCO нестоек, и если пострадавшему вовремя обеспечить доступ свежего воздуха, то гемоглобин быстро освобождается от угарного газа.

Миоглобин — тоже соединение кислорода с гемоглобином, но это вещество находится не в крови, а в мышцах. Миоглобин участвует в обеспечении кислородом мышц в условиях недостаточности его в крови (например, у ныряющих животных).

Во всех перечисленных формах гемоглобина валентность железа не меняется. Если же под воздействием каких-либо сильных окислителей железо в геме становится трехвалентным, то такая форма гемоглобина называется *метгемоглобин*. Метгемоглобин не может присоединять кислород. В физиологических условиях концентрация метгемоглобина в крови небольшая — всего 1...2 % от всего гемоглобина, причем он находится в основном в старых эритроцитах. Считают, что причиной физиологической метгемоглобинемии является окисление железа в геме за счет активных ионизированных молекул кислорода, поступающих в эритроцит, хотя в эритроцитах имеется фермент, поддерживающий двухвалентную форму железа.

Предполагают, что в физиологических условиях метгемоглобин обезвреживает ядовитые вещества — токсины, образующиеся в организме в процессе обмена веществ или поступающие извне: цианиды, фенол, сернистый водород, янтарная и масляная кислоты и др.

Если же значительная часть гемоглобина крови перейдет в метгемоглобин, то возникнет кислородная недостаточность тканей. Такое состояние может быть при отравлении нитратами и нитритами.

Количество гемоглобина в крови является важным клиническим показателем дыхательной функции крови. Оно измеряется в граммах на литр крови (г/л). У лошади уровень гемоглобина в среднем 90...150 г/л, у крупного рогатого скота — 100...130, у свиней — 100...120 г/л.

Другой важный показатель — это количество эритроцитов в крови. В среднем у крупного рогатого скота в 1 л крови содержится $(5...7) \cdot 10^{12}$ эритроцитов. Коэффициент 10^{12} называется «тера», и общий вид записи следующий: 5...7 Т/л (читается: тера на литр). У свиней в крови содержится 5...8 Т/л эритроцитов, у коз до 14 Т/л. У коз большое количество эритроцитов обусловлено тем, что они очень маленького размера, поэтому объем всех эритроцитов у коз такой же, как у других животных.

Содержание эритроцитов в крови у лошадей зависит от их породы и хозяйственного использования: у лошадей шаговых пород — 6...8 Т/л, у рысистых — 8...10, а у верховых — до 11 Т/л. Чем больше потребность организма в кислороде и питательных веществах, тем больше эритроцитов содержится в крови. У высокопродуктивных молочных коров уровень эритроцитов соответствует верхней границе нормы, у низкомолочных — нижней.

У новорожденных животных количество эритроцитов в крови всегда больше, чем у взрослых. Так, у телят 1...6-месячного возраста содержание эритроцитов доходит до 8...10 Т/л и стабилизируется на уровне, свойственном взрослым животным, к 5...6 годам. У самцов в крови содержится больше эритроцитов, чем у самок.

Функции эритроцитов:

1. Перенос кислорода от легких к тканям и диоксида углерода от тканей к легким.
2. Поддержание pH крови (гемоглобин и оксигемоглобин составляют одну из буферных систем крови).
3. Поддержание ионного гомеостаза за счет обмена ионами между плазмой и эритроцитами.
4. Участие в водном и солевом обмене.
5. Адсорбция токсинов, в том числе продуктов распада белка, что уменьшает их концентрацию в плазме крови и препятствует переходу в ткани.
6. Участие в ферментативных процессах, в транспорте питательных веществ — глюкозы, аминокислот.

Уровень содержания эритроцитов в крови изменяется. Уменьшение количества эритроцитов ниже нормы (эозинопения) у взрослых животных обычно наблюдается только при заболеваниях, а повышение сверх нормы возможно и при заболеваниях, и у здоровых животных. Увеличение содержания эритроцитов в крови у здоровых животных называется физиологическим эритроцито-

зом. Различают три формы физиологических эритроцитозов: перераспределительный, истинный и относительный.

Перераспределительный эритроцитоз возникает быстро и является механизмом срочной мобилизации эритроцитов при внезапной нагрузке — физической или эмоциональной. При нагрузке возникает кислородное голодание тканей, в крови накапливаются недоокисленные продукты обмена. Раздражаются хеморецепторы сосудов, возбуждение передается в ЦНС. Ответная реакция осуществляется при участии симпатической нервной системы. Происходит выброс крови из кровяных депо и синусов костного мозга. Таким образом, механизмы перераспределительного эритроцитоза направлены на перераспределение имеющегося запаса эритроцитов между депо и циркулирующей кровью. После прекращения нагрузки содержание эритроцитов в крови восстанавливается.

Истинный эритроцитоз характеризуется увеличением активности костномозгового кроветворения. Для развития истинного эритроцитоза требуется более длительное время, а регуляторные процессы оказываются более сложными. Индуцируется длительной кислородной недостаточностью тканей с образованием в почках низкомолекулярного белка — эритропоэтина, который и активизирует эритропоэз. Истинный эритроцитоз обычно развивается при систематических мышечных тренировках, длительном содержании животных в условиях пониженного атмосферного давления. К этому же типу относится эритроцитоз у новорожденных животных.

Рассмотрим на конкретном примере, как смена условий содержания животных приводит к развитию у них физиологического эритроцитоза. В южных районах России практикуют отгонное животноводство. Летом скот начинают перегонять на высокогорные пастбища, где не жарко, хороший травостой, нет кровососущих насекомых. Вначале, когда скот поднимается по дорогам вверх, в горы, для обеспечения увеличенной потребности в кислороде происходит перераспределение эритроцитов между кровяными депо и циркулирующей кровью (перераспределительный эритроцитоз). По мере поднятия в горы к физической нагрузке добавляется еще один мощный фактор воздействия — разрежение воздуха, т. е. понижение атмосферного давления и содержания кислорода в воздухе. Постепенно, в течение нескольких дней костный мозг перестраивается на новый, более интенсивный уровень кроветворения, и перераспределительный эритроцитоз сменяется истинным. Истинный эритроцитоз сохраняется в течение длительного времени после возвращения животных осенью в равнинные места, что повышает резистентность организма к неблагоприятным природно-климатическим условиям.

Относительный эритроцитоз не связан ни с перераспределением крови, ни с выработкой новых эритроцитов. Относительный эритроцитоз наблюдается при обезвоживании животного, вследствие чего возрастает гематокрит, т. е. содержание эритроцитов в

единице объема крови увеличивается, а плазмы — уменьшается. После обильного поения или введения в кровь физиологического раствора гематокритная величина восстанавливается.

Реакция оседания эритроцитов. Если взять кровь у животного, добавить в нее антикоагулянт и дать отстояться, то через некоторое время можно наблюдать оседание эритроцитов, а в верхней части сосуда будет находиться слой плазмы крови.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) учитывают по отстоявшемуся столбику плазмы в миллиметрах за час или 24 ч. По методу Панченкова СОЭ определяют в капиллярных трубках, закрепленных в штативе вертикально. У животных СОЭ видоспецифична: быстрее всего оседают эритроциты у лошади (40...70 мм/ч), медленнее всего — у жвачных (0,5...1,5 мм/ч и 10...20 мм/24 ч); у свиней — в среднем 6...10 мм/ч, а у птиц 2...4 мм/ч.

Основная причина оседания эритроцитов заключается в их склеивании, или агглютинации. Поскольку плотность эритроцитов больше, чем плазмы крови, то образовавшиеся комочки из склеившихся эритроцитов оседают. Эритроциты, находящиеся в кровяном русле и движущиеся с током крови, имеют одинаковые электрические заряды и отталкиваются друг от друга. В крови, находящейся вне организма («в стекле»), эритроциты теряют свои заряды и начинают образовывать так называемые монетные столбики. Такие агрегаты становятся более тяжелыми и оседают.

Эритроциты лошади в отличие от других видов животных имеют на мембранах агглютиногены, которые, вероятно, и вызывают ускоренную агглютинацию, поэтому все эритроциты у лошади оседают в первый час реакции.

Что влияет на скорость оседания эритроцитов?

1. Количество эритроцитов в крови и их заряд. Чем больше эритроцитов в крови, тем медленнее они оседают. Напротив, при всех случаях анемии (уменьшения содержания эритроцитов) СОЭ возрастает.

2. Вязкость крови. Чем больше вязкость крови, тем медленнее оседают эритроциты.

3. Реакция крови. При ацидозах СОЭ уменьшается. Это явление может быть хорошим тестом для выбора оптимального режима тренировки для спортивной лошади. Если после нагрузки СОЭ значительно снижается, то это может быть связано с накоплением в крови недоокисленных продуктов (метаболический ацидоз). Следовательно, такой лошади надо уменьшить нагрузку.

4. Белковый спектр плазмы крови. При увеличении в крови глобулинов и фибриногена СОЭ ускоряется. Причиной ускорения оседания эритроцитов является адсорбция упомянутых белков на поверхности эритроцитов, нейтрализация их зарядов и утяжеление клеток. Поэтому СОЭ увеличивается при беременности (перед родами), а также при инфекционных болезнях и воспалительных процессах.

СОЭ является важным клиническим показателем состояния животного. При заболеваниях СОЭ может замедляться, ускоряться или оставаться в пределах нормы, что важно в дифференциальной диагностике. Однако надо иметь в виду, что и у здоровых животных возможны колебания СОЭ, поэтому следует оценивать совокупность и лабораторных, и клинических показателей.

Лейкоциты. Количество лейкоцитов. У здоровых лошадей, крупного и мелкого рогатого скота в крови содержится 6...10 Г/л лейкоцитов (Г = 10^9; читают: гига на литр); у свиней лейкоцитов больше — 8...16, а у птиц — 20...40 Г/л. Уменьшение количества лейкоцитов в крови называется *лейкопенией*. В последние десятилетия наметилась тенденция к снижению числа лейкоцитов в крови у здоровых животных и людей до 4 Г/л. Считают, что небольшая лейкопения связана с нарушениями экологии и не всегда является патологией.

Увеличение количества лейкоцитов называется *лейкоцитозом*. Лейкоцитозы подразделяют на физиологические, патологические и медикаментозные. У здоровых животных лейкоцитоз может быть в следующих случаях.

1. Лейкоцитоз беременных — в последнюю стадию беременности.
2. Лейкоцитоз новорожденных.
3. Алиментарный лейкоцитоз, то есть связанный с приемом корма. Обычно бывает у животных с однокамерным желудком через 2...4 ч после кормления, во время интенсивного всасывания веществ из кишечника.
4. Миогенный лейкоцитоз. Возникает у лошадей после напряженной физической нагрузки. Чем тяжелее и изнурительнее была работа, тем выше лейкоцитоз; в крови появляются перерожденные, дегенеративные клетки. Так, у лошадей после очень интенсивной нагрузки отмечали до 50 Г/л лейкоцитов, что в 5...10 раз больше нормы.
5. Эмоциональный лейкоцитоз. Проявляется при сильных эмоциональных перегрузках, при болевых раздражениях. Например, лейкоцитоз у студентов при сдаче трудного экзамена.
6. Условно-рефлекторный лейкоцитоз. Вырабатывается, если индифферентный раздражитель неоднократно сочетать с безусловным, вызывающим лейкоцитоз. Например, если одновременно с нанесением болевого раздражения включать звонок, то после нескольких опытов уже один звонок вызывает лейкоцитоз.

По механизму развития физиологические лейкоцитозы могут быть двух типов: перераспределительные и истинные. Как и эритроцитозы, *перераспределительные лейкоцитозы* являются временными за счет перехода лейкоцитов из кровяных депо или пассивного вымывания из кроветворных органов. *Истинные лейкоцитозы* возникают при более интенсивном кроветворении, они развиваются медленно, но сохраняются в течение длительного времени. *Относительных лейкоцитозов*, по аналогии с относительным эри-

троцитозом, не бывает, так как общее количество лейкоцитов в крови намного меньше, чем эритроцитов. Поэтому при сгущении крови увеличение гематокрита происходит за счет эритроцитов, а не лейкоцитов.

Функции лейкоцитов. В крови присутствуют две группы лейкоцитов: зернистые, или гранулоциты (содержат в цитоплазме зернистость, видимую при фиксации и окраске мазка), и незернистые, или агранулоциты (зернистость в цитоплазме отсутствует). К зернистым лейкоцитам относятся базофилы, эозинофилы и нейтрофилы. Незернистые лейкоциты — лимфоциты и моноциты.

Все гранулоциты образуются в красном костном мозге. Их количество в синусах костного мозга больше, чем в крови, примерно в 20 раз, они и являются резервом для перераспределительного лейкоцитоза. При полной остановке развития лейкоцитов костный мозг способен в течение 6 сут поддерживать нормальный уровень их в крови.

Лейкоциты задерживаются в костном мозге в зрелом состоянии до 3 сут, после чего попадают в кровоток. Однако через несколько дней гранулоциты навсегда покидают сосудистое русло и мигрируют в ткани, где продолжают осуществлять свои функции и впоследствии разрушаются. Они удаляются из организма и другим путем, слущиваясь со слизистых оболочек верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей. Продолжительность жизни гранулоцитов — от нескольких часов до 4...6 сут.

Базофилы. Базофилы синтезируют в гранулах и выделяют в кровь гистамин и гепарин. Гепарин является основным антикоагулянтом, он препятствует свертыванию крови в сосудах. Гистамин — антагонист гепарина. Кроме того, гистамин выполняет ряд других функций: он стимулирует фагоцитоз, увеличивает проницаемость кровеносных сосудов, расширяет артериолы, капилляры и венулы. Базофилы синтезируют также и другие БАВ – хемотоксические факторы, привлекающие эозинофилы и нейтрофилы, простагландины, некоторые факторы свертывания крови. В крови содержание базофилов очень незначительное — до 1 % по отношению ко всем лейкоцитам.

Близкими по своим морфологическим и физиологическим свойствам являются *тучные клетки.* Они находятся не в крови, хотя в небольшом количестве могут в ней присутствовать, а в соединительнотканных пространствах. Большей частью они встречаются вокруг кровеносных сосудов, главным образом в коже, по всему дыхательному и пищеварительному тракту, то есть в местах контакта внутренней среды организма с внешней. Уже само расположение тучных клеток наводит на мысль о том, что они участвуют в защитных реакциях организма от вредоносных факторов внешней среды. Скопление тучных клеток обнаруживается также там, где появился чужеродный белок.

Происхождение тучных клеток пока не выяснено. Вероятно, они образуются в костном мозге и могут мигрировать из крови в соединительнотканные пространства. Установлено, что тучные клетки могут размножаться.

Механизмы дегрануляции базофилов и тучных клеток, очевидно, одинаковы и зависят от функционального состояния этих клеток. В состоянии покоя клеток происходит медленный экзоцитоз (выделение) везикул, содержащих БАВ. При усиленном функционировании, действии на клетку различных агрессивных факторов мелкие гранулы (везикулы) объединяются, образуются «каналы» между гранулой и внеклеточной средой, или же гранулы сливаются с наружной мембраной клетки, последняя разрывается, при этом клетка иногда полностью разрушается. В любом случае на грануляцию базофилов и тучных клеток идет внутриклеточный запас кальция, а для перемещения, или транслокации, гранул используются сократительные микрофиламентные структуры клеток.

Активация базофилов стимулируется иммунным комплексом антиген—иммуноглобулин Е и другими веществами – компонентами системы комплемента, полисахаридами бактерий, антигенами плесневых грибов, аллергенами домашней пыли и др.

Эозинофилы. Эозинофилы обладают антитоксическими свойствами. Они способны адсорбировать токсины на своей поверхности, нейтрализовывать их или транспортировать к органам выделения.

Эозинофилы выделяют различные БАВ, большинство из которых по своим эффектам противоположны веществам, секретируемым базофилами и тучными клетками. Эозинофилы содержат гистаминазу – фермент, разрушающий гистамин, а также тормозят дальнейшее выделение гистамина базофилами. Эозинофилы способствуют свертыванию крови в отличие от базофилов. Установлено, что они фагоцитируют гранулы, выделяемые тучными клетками, в межклеточных пространствах. Все это позволяет организму снизить интенсивность аллергических реакций, защитить собственные ткани.

Миграцию эозинофилов из крови в ткани стимулируют базофилы и тучные клетки, а также лимфокины, простагландины, фактор активации тромбоцитов и иммуноглобулин Е. В свою очередь, эозинофилы стимулируют дегрануляцию базофилов и тучных клеток.

Уменьшение числа эозинофилов в крови (эозинопения) часто наблюдается при стрессах различной этиологии, оно обусловлено активацией гипофизарно-надпочечниковой системы. Увеличение числа эозинофилов (эозинофилия) отмечается при всех случаях интоксикации и при аллергических реакциях (в сочетании с базофилией).

Нейтрофилы. Нейтрофилы характеризуются высокой способностью к самостоятельному амебовидному передвижению, очень

быстро переходят из крови в ткани и обратно, мигрируют по межклеточным пространствам. Они обладают хемотаксисом, то есть способностью двигаться в сторону химического или биологического раздражителя. Поэтому при попадании в организм микробных клеток, или продуктов их жизнедеятельности, или каких-то посторонних тел их прежде всего атакуют нейтрофилы. Передвижение нейтрофилов обеспечивают контрактильные (сократительные) белки — актин и миозин, находящиеся в их цитоплазме.

Нейтрофилы содержат ферменты, расщепляющие белки, жиры и углеводы. Благодаря набору активных ферментов нейтрофилы выполняют одну из главнейших функций — *фагоцитоз*. За открытие фагоцитоза великий русский ученый И. И. Мечников был удостоен Нобелевской премии. Сущность фагоцитоза заключается в том, что нейтрофилы устремляются навстречу чужеродной клетки, прилипают к ней, втягивают вместе с частью мембраны внутрь и подвергают внутриклеточному перевариванию. В процессе фагоцитоза участвуют щелочная и кислая фосфатаза, катепсин, лизоцим, миелопероксидаза. Нейтрофилы фагоцитируют не только микроорганизмы, но и иммунные комплексы, образовавшиеся при взаимодействии антигена с антителом.

Фагоцитоз — это борьба не только с патогенными микроорганизмами, но и способ освобождения организма от собственных отмерших и мутантных клеток. Путем фагоцитоза происходит перестройка тканей организма, когда уничтожаются ненужные клетки (например, перестройка костных трабекул). Удаление неполноценных эритроцитов, избытка яйцеклеток или спермиев также происходит путем фагоцитоза. Таким образом, фагоцитоз проявляется постоянно в живом организме как способ сохранения гомеостаза и как одна из стадий физиологической регенерации тканей.

Важное значение нейтрофилов заключается также в выработке различных биологически активных веществ (БАВ). Эти вещества повышают проницаемость капилляров, миграцию других клеток крови в ткани, стимулируют кроветворение, рост и регенерацию тканей. Нейтрофилы вырабатывают бактерицидные, антитоксические и пирогенные вещества (пирогены — вещества, повышающие температуру тела, они вызывают лихорадочную реакцию при инфекционных или воспалительных заболеваниях). Нейтрофилы участвуют в свертывании крови и в фибринолизе.

Рассмотрим функции агранулоцитов — лимфоцитов и моноцитов.

Лимфоциты. Лимфоциты образуются в красном костном мозге, но на ранней стадии развития часть их покидает костный мозг и попадает в тимус, а часть — в фабрициеву сумку у птиц или ее аналоги у млекопитающих (предположительно — лимфатические узлы кишечника, миндалины). В этих органах происходит дальнейшее созревание и «обучение» лимфоцитов. Под обучением понимают приобретение мембраной лимфоцитов специфических

рецепторов, чувствительных к антигенам определенных видов микроорганизмов или чужеродных белков.

Таким образом, лимфоциты становятся неоднородными по своим свойствам и функциям. Различают три основные популяции лимфоцитов: Т-лимфоциты (тимусзависимые), созревающие в тимусе, или вилочковой железе; В-лимфоциты (бурсазависимые), созревающие в фабрициевой сумке у птиц и в лимфоидной ткани у млекопитающих; 0-лимфоциты (нулевые), которые могут превращаться и в Т- и В-лимфоциты.

Т-лимфоциты после созревания в тимусе расселяются в лимфоузлах, селезенке или циркулируют в крови. Они обеспечивают клеточные реакции иммунитета. Т-лимфоциты неоднородны, среди них имеется несколько субпопуляций:

Т-хелперы (англ. help — помогать) — взаимодействуют с В-лимфоцитами, превращают их в плазматические клетки, вырабатывающие антитела;

Т-супрессоры (англ. supress — подавлять) — понижают активность В-лимфоцитов, препятствуют их чрезмерной реакции;

Т-киллеры (англ. kill — убивать) — клетки-убийцы; разрушают чужеродные клетки, трансплантаты, опухолевые клетки, мутантные клетки и, таким образом, благодаря цитотоксическим механизмам сохраняют генетический гомеостаз.

Клетки иммунной памяти — хранят в памяти встреченные в течение жизни организма антигены, т. е. имеют на мембране рецепторы к ним. Согласно данным, эти клетки долгоживущие; у крыс, например, они сохраняются в течение всей их жизни.

Основная функция В-лимфоцитов — выработка антител, т. е. защитных иммуноглобулинов. Иммуноглобулины находятся на поверхности клеточных мембран В-лимфоцитов и выполняют роль рецепторов, связывающих антигены. Известно, что и Т-лимфоциты также имеют на своей поверхности иммуноглобулины.

Моноциты. Моноциты обладают высокой фагоцитарной активностью. Часть их мигрирует из крови в ткани и превращается в тканевые макрофаги. Они очищают кровяное русло, разрушают живые и погибшие микроорганизмы, уничтожают обломки тканей и отмершие клетки организма. Цитотоксическое действие моноцитов обусловлено наличием ферментов — миелопероксидазы и др.

Существенную роль играют моноциты в организации иммунного ответа. Моноциты, взаимодействуя своими рецепторами с антигеном, образуют комплекс (моноцит + антиген), в котором антиген распознается Т-лимфоцитами. Таким образом, значение моноцитов в иммунных реакциях заключается и в фагоцитозе, и в презентации, или в представлении антигена Т-лимфоцитам.

Моноциты участвуют в регенерации тканей, а также в регуляции гемопоэза, стимулируя образование эритропоэтинов и простагландинов. Моноциты секретируют до 100 БАВ, в том числе интерлейкины-1, пирогены и вещества, активирующие фибробласты, и др.

Л е й к о ц и т а р н а я ф о р м у л а, или лейкограмма. Лейкоцитарная формула — это содержание в крови отдельных классов лейкоцитов. Лейкоцитарная формула крови показывает количество базофилов, эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов в процентах, т. е. на 100 клеток всех лейкоцитов. Зная процент каждого вида лейкоцитов и их общее содержание в крови, можно вычислить количество отдельных классов лейкоцитов в 1 л крови.

Лейкограмма может быть двух типов: нейтрофильная и лимфоцитарная. Нейтрофильная формула, или нейтрофильный характер крови, характерна для лошадей, собак и многих других видов животных с однокамерным желудком: содержание нейтрофилов от 50 до 70 %. У жвачных животных в крови преобладают лимфоциты (от 50 до 70 %), и такой тип лейкограммы называется лимфоцитарным. У свиней примерно равное количество нейтрофилов и лимфоцитов, их лейкограмма имеет переходный тип.

В содержании других классов лейкоцитов видовые особенности несущественны: базофилов — 0...1 %, эозинофилов — 1...4 (у жвачных — до 6 %), моноцитов — 1...6 %.

При анализе лейкоцитарной формулы следует учитывать возраст животных. Так, у телят первых месяцев жизни, когда преджелудки еще недостаточно функционируют, лейкограмма имеет нейтрофильный характер. Увеличение числа нейтрофилов сверх нормы возможно у лошадей после изнурительной работы.

При заболеваниях соотношение между лейкоцитами может изменяться, при этом увеличение процента одного класса лейкоцитов сопровождается уменьшением других. Так, при нейтрофилии обычно наблюдается лимфопения, а при лимфоцитозе — нейтропения и эозинофилия; возможны и другие варианты. Поэтому для постановки диагноза необходимо учитывать и общее число лейкоцитов в крови, и лейкоцитарную формулу, а гематологические показатели сопоставить с клиническими проявлениями заболевания.

Тромбоциты, или кровяные пластинки, образуются из мегакариоцитов костного мозга в результате отшнуровки частиц цитоплазмы.

Число тромбоцитов в крови животных может колебаться в больших пределах — от 200 до 600 Г/л: у новорожденных их больше, чем у взрослых; днем их содержится больше, чем ночью. Значительный тромбоцитоз, т. е. увеличенное содержание тромбоцитов в крови, отмечается при мышечной нагрузке, после приема корма и при голодании. Продолжительность жизни тромбоцитов от 4 до 9 сут.

С в о й с т в а и ф у н к ц и и т р о м б о ц и т о в. Тромбоциты участвуют во всех реакциях гемостаза. Прежде всего с их

непосредственным участием формируется тромбоцитарный, или микроциркуляционный, тромб. В тромбоцитах находится белок — тромбостенин, способный сокращаться подобно актомиозину мышечных клеток. При сокращении тромбостенина тромбоцит вместо дисковидной формы принимает сферическую, покрывается «щетиной» выростов — псевдоподий, что увеличивает контактную поверхность клеток и способствует их взаимодействию между собой. Происходит агрегация тромбоцитов, т. е. скопление их большого числа. Такие агрегаты можно увидеть в мазке, если кровь предварительно простояла какое-то время в пробирке. Если же мазок сделан из свежевыпущенной капли крови (при проколе кровеносного сосуда), то тромбоциты располагаются по отдельности между другими клетками крови. Агрегация тромбоцитов — процесс обратимый, при расслаблении тромбостенина тромбоциты снова приобретают дисковидную форму.

Тромбоциты обладают адгезивностью (клейкостью). Они способны распластываться и приклеиваться к чужеродной поверхности, друг к другу, к сосудистой стенке. Адгезия — необратимый процесс, склеившиеся тромбоциты разрушаются. Адгезивность тромбоцитов повышается при беременности, травмах, хирургических вмешательствах; организм как бы заранее начинает готовиться к борьбе с возможными кровотечениями.

Из разрушенных склеившихся тромбоцитов выделяются тромбоцитарные факторы свертывания крови, участвующие в образовании протромбиназы и ретракции кровяного сгустка, а также вызывающие сокращение кровеносного сосуда.

Функции тромбоцитов не ограничиваются только гемостазом. Ежедневно около 15 % тромбоцитов прилипают к эндотелиоцитам и изливают в них свое содержимое, за это их называют «кормильцами» эндотелия сосудов. Очевидно, эндотелиальные клетки не могут в достаточном количестве извлекать необходимые им вещества из плазмы крови. Если лишить их тромбоцитарной «подкормки», то они быстро подвергаются дистрофии, становятся ломкими и начинают пропускать макромолекулы и даже эритроциты.

Тромбоциты содержат в своем составе железо, медь, дыхательные ферменты и могут наряду с эритроцитами транспортировать в крови кислород. Это приобретает значение в тех случаях, когда организм находится в состоянии значительной гипоксии — при максимальной физической нагрузке, низком содержании кислорода в воздухе. Есть данные, что тромбоциты способны к фагоцитозу. Они синтезируют так называемый тромбоцитарный фактор роста, ускоряющий регенеративные процессы в тканях. Однако основная функция тромбоцитов — предотвращение или остановка кровотечения, а все остальные — резервные, дополняющие роль эритроцитов или лейкоцитов.

3.7. РЕГУЛЯЦИЯ КРОВЕТВОРЕНИЯ

Кроветворение, или гемопоэз, — это процессы размножения (пролиферации), дифференцировки (специализации) и созревания форменных элементов крови. Число форменных элементов в крови у здоровых животных колеблется в небольших пределах и быстро восстанавливается до физиологического благодаря регуляции процессов кроветворения, кроверазрушения и перераспределения крови между кровяными депо и циркулирующей кровью.

В эмбриональном периоде первые кроветворные очаги появляются в желточном мешке; затем, по мере закладки и развития внутренних органов, кроветворение происходит в печени, селезенке, тимусе, лимфатических узлах, костном мозге. После рождения все клетки крови образуются только в красном костном мозге, а экстрамедуллярное кроветворение (вне костного мозга) может наблюдаться при заболеваниях.

Кроветворный костный мозг расположен главным образом в плоских костях — в грудной кости, костях таза, в ребрах, отростках позвонков, в черепных костях. У молодых животных кроветворный аппарат находится и в трубчатых костях, но в дальнейшем он, начиная со средней части кости, замещается желтым (жировым) костным мозгом и очаги кроветворения сохраняются только в эпифизах (головках), а у старых животных гемопоэз в трубчатых костях отсутствует.

Все клетки крови происходят из одной клетки костного мозга — *стволовой клетки*. Эти клетки называются полипотентными, т. е. клетками разных возможностей (греч. poly — наибольший, potentia — способность, потенция). Стволовые полипотентные клетки (СПК) пребывают в неактивном состоянии и начинают размножаться в тех случаях, когда необходима регенерация клеток крови. Из стволовых клеток в ходе их дальнейшей дифференцировки развиваются все клетки крови — эритроциты, лейкоциты и тромбоциты.

Стволовые клетки окружены ретикулярными клетками, фибробластами, ретикулиновыми волокнами. Здесь же находятся макрофаги, эндотелиальные клетки кровеносных сосудов. Все эти клетки и волокна формируют так называемое микроокружение стволовых клеток. Микроокружение, или ниша стволовых клеток, в одних случаях ограждает СПК от дифференцирующих стимулов и тем самым способствует их самоподдержанию в неактивном состоянии или, наоборот, оказывает влияние на дифференцировку СПК в направлении миелопоэза или лимфопоэза.

В периферической крови стволовые клетки присутствуют в очень небольшом количестве, примерно 0,1 % от всех стволовых клеток костного мозга. Выявление их в крови методически сложное не только из-за малого числа, но и потому, что морфологически они очень похожи на лимфоциты. Физиологическое значение

циркуляции в крови стволовых клеток, очевидно, заключается в том, чтобы равномерно заселить ими костный мозг, участки которого анатомически разобщены.

В регуляции кроветворения участвуют нервные и гуморальные механизмы. Еще в работах С. П. Боткина и И. П. Павлова было доказано влияние ЦНС на клеточный состав крови. В частности, хорошо известны факты условно-рефлекторного эритроцитоза или лейкоцитоза. Следовательно, на кроветворение оказывает влияние кора больших полушарий. Единый центр кроветворения (по аналогии с пищевым или дыхательным) не обнаружен, но большое значение в регуляции гемопоэза отводится гипоталамусу — отделу промежуточного мозга.

В кроветворных органах имеется большое число нервных волокон и нервных окончаний, осуществляющих двустороннюю связь кроветворного аппарата с ЦНС. Поэтому нервная система оказывает прямое влияние на размножение, созревание клеток и на разрушение лишних клеток.

Влияние ЦНС на кроветворение осуществляется через вегетативную нервную систему. Как правило, симпатическая нервная система стимулирует кроветворение, а парасимпатическая — угнетает.

Помимо прямого контроля за деятельностью костного мозга ЦНС влияет на кроветворение через образование гуморальных факторов. Под воздействием нервных импульсов в тканях некоторых органов образуются *гемопоэтины* — гормоны белковой природы. Гемопоэтины воздействуют на микроокружение СПК, определяя их дифференцировку. Различают несколько видов гемопоэтинов — эритропоэтины, лейкопоэтины, тромбоцитопоэтины. По своим функциям гемопоэтины относятся к цитомединам — веществам, осуществляющим контакт между клетками. Кроме гемопоэтинов в регуляции гемопоэза участвуют и другие биологически активные вещества — как эндогенные, образующиеся в организме, так и экзогенные, поступающие из внешней среды. Такова общая схема регуляции гемопоэза. В механизме регуляции числа отдельных видов клеток крови имеются особенности.

Регуляция эритропоэза. Постоянно действующим физиологическим регулятором эритропоэза является *эритропоэтин*.

У здорового животного, если ему ввести плазму крови от другого животного, перенесшего кровопотерю, возрастает число эритроцитов в крови. Это объясняется тем, что после кровопотери уменьшается кислородная емкость крови и возрастает выработка эритропоэтина, который и активизирует эритропоэз костного мозга.

Эритропоэтин образуется в почках и активизируется при взаимодействии с глобулином крови, который образуется в печени. Образование эритропоэтина стимулируется при уменьшении содержания кислорода в тканях — например, при кровопотере, при длительном нахождении животных в условиях пониженного

барометрического давления, при систематических тренировках спортивных лошадей, а также при заболеваниях, связанных с нарушением газообмена. Стимуляторами эритропоэза являются продукты распада эритроцитов, кобальт, мужские половые гормоны.

В организме имеются также ингибиторы эритропоэтина — вещества, подавляющие его выработку. Ингибитор эритропоэтина активизируется при повышенном содержании кислорода в тканях — например, снижение числа эритроцитов в крови у высокогорных жителей после попадания в местность на уровне моря. Ингибитор эритропоэтина обнаружен у новорожденных в первые дни и недели жизни, вследствие чего число эритроцитов у них снижается до уровня взрослого животного.

Таким образом, выработка эритроцитов регулируется посредством колебания содержания кислорода в тканях путем обратной связи, а реализуется этот процесс через образование эритропоэтина, его активацию или ингибирование.

Довольно значительна в эритропоэзе роль кормовых факторов. Для полноценного эритропоэза необходимо достаточное содержание в кормах белков, аминокислот, витаминов B_2, B_6, B_{12}, фолиевой кислоты, аскорбиновой кислоты, железа, меди, магния, кобальта. Эти вещества входят либо в гемоглобин, либо в состав ферментов, участвующих в его синтезе.

Витамин B_{12} называют внешним фактором кроветворения, так как он поступает в организм с кормом. Для его усвоения необходим внутренний фактор — муцин (гликопротеид) желудочного сока. Роль муцина заключается в защите молекул витамина B_{12} от разрушения микроорганизмами, заселяющими кишечник. Совокупность витамина B_{12} и муцина желудочного сока называют «фактор Боткина — Касла» — по фамилиям ученых, открывших этот механизм.

Регуляция лейкопоэза. Пролиферацию и дифференцировку лейкоцитов индуцируют *лейкопоэтины.* Это тканевые гормоны, которые образуются в печени, селезенке, почках. В чистом виде они пока не выделены, хотя известно об их неоднородности. Среди них различают эозинофилопоэтины, базофилопоэтины, нейтрофилопоэтины, моноцитопоэтины. Каждый вид лейкопоэтинов стимулирует лейкопоэз специфично — в направлении увеличения образования эозинофилов, базофилов, нейтрофилов или моноцитов. Главным регулятором образования и дифференцировки Т-лимфоцитов является гормон тимуса — тимопоэтин.

Не вызывает сомнения также то, что в организме образуются стимуляторы и ингибиторы лейкопоэтинов. Они находятся между собой в определенных взаимоотношениях для поддержания баланса между отдельными классами лейкоцитов (например, между нейтрофилами и лимфоцитами).

Продукты распада лейкоцитов стимулируют образование новых клеток того же класса. Поэтому чем больше клеток разруша-

ется в ходе защитных реакций, тем больше новых клеток выходит из кроветворных органов в кровь. Так, при образовании гнойника (абсцесса) в пораженном участке скапливается большое количество нейтрофилов, осуществляющих фагоцитоз. Значительная часть нейтрофилов при этом погибает, из клеток выделяются различные вещества, в том числе и те, которые стимулируют образование новых нейтрофилов. В результате в крови наблюдается высокая нейтрофилия. Это — защитная реакция организма, направленная на усиление борьбы с патогенным агентом.

В регуляции лейкопоэза участвуют железы внутренней секреции — гипофиз, надпочечники, половые железы, тимус, щитовидная железа. Например, адренокортикотропный гормон гипофиза вызывает снижение содержания эозинофилов в крови вплоть до полного их исчезновения и увеличивает количество нейтрофилов. Такое явление часто наблюдается у здоровых животных в условиях длительного стресса.

Регуляция тромбоцитопоэза. Число тромбоцитов в крови, так же как и других форменных элементов, регулируется нейрогуморальными механизмами. Гуморальные стимуляторы называются *тромбоцитопоэтинами*, они ускоряют образование мегакариоцитов в костном мозге из их предшественников, а также их пролиферацию и созревание.

При различных экспериментальных исследованиях и клинических наблюдениях за больными обнаружены и ингибиторы образования тромбоцитов. Очевидно, только при уравновешивании воздействий стимуляторов и ингибиторов поддерживается оптимальный уровень образования тромбоцитов и их содержания в периферической крови.

Итак, у здоровых животных поддерживается постоянное число форменных элементов в крови, но при различных физиологических состояниях или при внешних воздействиях в организме может изменяться концентрация отдельных клеток или их соотношение. Эти изменения происходят либо быстро, путем перераспределения имеющегося запаса клеток между органами и тканями, либо медленно, но более продолжительно во времени — благодаря изменению скорости кроветворения.

3.8. ГРУППЫ КРОВИ

Переливание крови, взятой от одного человека или животного-донора (дающий) другому, долгое время не находило практического применения, так как в ряде случаев у реципиента (получающего) развивался посттрансфузионный шок (трансфузия — переливание) со смертельным исходом. Причину этого явления выяснил в 1901 г. австрийский ученый К. Ландштейнер. Он смешивал в пробирках кровь разных людей и обнаружил, что в ряде

случаев эритроциты склеиваются (агглютинируют) между собой и образуют комочки, видимые невооруженным глазом. Ландштейнер впервые описал у людей три группы крови, а в 1907 г. чешский ученый Я. Янский открыл еще одну, четвертую группу крови. Эти четыре группы крови составили одну систему, ее позднее назвали системой АВО (А-В-ноль).

Одновременно начали изучать группы крови и у животных — сначала у коз, потом у свиней, лошадей, крупного рогатого скота и птиц. Оказалось, что помимо четырех групп крови, открытых Ландштейнером и Янским, существуют и другие. Они отличаются составом белковых молекул, встроенных в мембраны эритроцитов. Эти молекулы являются антигенами и называются агглютиногенами. Установлено также, что такие же агглютиногены, как на поверхности эритроцитов, присутствуют и в других клетках, поэтому группу крови можно определить, и не имея для анализа самой крови. В плазме крови могут находиться антитела к агглютиногенам, их называют агглютининами.

В настоящее время у человека изучено уже 15 генетических систем групп крови, включающих 250 антигенных факторов, у крупного рогатого скота — 11 систем групп крови из 88 антигенных факторов, у свиней — 14 систем групп из более 30 факторов. Группа крови является наследственным признаком и не изменяется в течение жизни.

В каких случаях необходимо знать группу крови? Во-первых, при переливании крови, при подборе совместимых пар донор — реципиент. Во-вторых, в судебной медицине или ветеринарии для установления принадлежности крови, а также для определения родственных связей в селекционной работе. Групповую принадлежность крови матери и отца приходится учитывать при анализе случаев бесплодия. Иногда в организме самки происходит агглютинация спермиев и их гибель вследствие тканевой несовместимости. В медицине всегда учитывают группу крови матери и плода с целью исключения из-за несовместимости гибели плода или рождения больного ребенка (гемолитическая желтуха новорожденного).

Рассмотрим более подробно систему АВО, имеющую практическое значение и для медицины, и для ветеринарии. По этой системе кровь людей и животных делят на четыре группы. Это связано с тем, что в эритроцитах могут находиться два агглютиногена — А и В, а плазме крови — два агглютинина — альфа и бета. Агглютинины являются антителами, которые могут взаимодействовать с соответствующими, или одноименными агглютиногенами — А или В (альфа-А, бета-В).

Установлено, что существуют более 10 вариантов агглютиногенов А и В. Все они агглютинируют эритроциты с соответствующими агглютининами, но сила и скорость реакции агглютинации различны. Агглютиногены А1 и В1 — самые сильные, по мере возрастания нумерации их активность снижается.

В крови одного и того же организма (человека или животного) не содержатся одноименные агглютиногены и агглютинины. Если же агглютиноген А войдет в контакт с агглютинином альфа или агглютиноген В с агглютинином бета, то произойдет агглютинация, или склеивание, эритроцитов. Образовавшиеся за очень короткое время агломераты, или комочки, эритроцитов закупоривают мелкие капилляры. Если это произойдет в жизненно важных органах — в головном мозге или сердечной мышце, то возможен смертельный исход из-за нарушения кровообращения. Склеившиеся эритроциты обычно погибают и выделяют в кровь токсические вещества, вызывающие тяжелое отравление организма. В плазму крови поступают также эритроцитарные факторы свертывания крови.

Характеристика групп крови в системе АВО представлена в табл. 3.2.

3.2. Распределение агглютиногенов и агглютининов в крови системы АВО

Группа крови	Наличие	
	агглютиногенов в эритроцитах	агглютининов в плазме
1 (0)	—	α и β
2 (А)	А	β
3 (В)	В	α
4 (А, В)	А, В	—

Для определения группы крови используют стандартные сыворотки, содержащие агглютинины всех четырех групп крови. В медицинской практике рекомендуется переливать только кровь одноименной группы с учетом других систем, особенно системы резус — антирезус. Это необходимо строго соблюдать при переливании больших объемов крови, при тотальном кровезамещении (например, обширные кровопотери, сложные хирургические операции).

При переливании небольшого объема крови иногда допускается переливание другой, но совместимой группы. В такой ситуации надо опасаться склеивания вводимых эритроцитов, донорских, а не собственных эритроцитов реципиента. Основное правило при этом заключается в том, что эритроциты донорской крови не должны содержать агглютиногены, на которые у реципиента в плазме имеются одноименные агглютинины.

Поскольку эритроциты доноров 1-й группы крови не содержат агглютиногенов, их можно переливать реципиентам с любой группой крови, так как они нигде не склеятся. Поэтому 1-ю группу раньше называли «универсальным донором». Кровь доноров 2-й группы можно перелить тем реципиентам, где нет альфа-агглютининов, т. е. реципиентам 2-й или 4-й группы. Аналогично кровь доноров 3-й группы можно перелить реци-

пиентам 3-й или 4-й группы, у которых в плазме отсутствуют бета-агглютинины. Кровь доноров 4-й группы можно перелить только в одноименную группу, но реципиентам 4-й группы переливают (в небольшом объеме!) кровь любой группы — это так называемый «универсальный реципиент».

Агглютинины донорской крови при переливании ее в небольшом объеме не несут угрозу эритроцитам реципиента. Смешиваясь с кровью реципиента, они оказываются в такой низкой концентрации, что не в состоянии вызвать агглютинацию эритроцитов реципиента.

В настоящее время проводятся успешные исследования антигенных свойств тромбоцитов и лейкоцитов. Учет антигенных факторов лейкоцитов имеет большое значение при подборе доноров для пересадки органов и тканей, для удачного приживления трансплантата и снижения возможностей его отторжения.

Глава 4
ФИЗИОЛОГИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

●

Иммунология официально признана как наука в 1881 г., когда Луи Пастер сделал свой великолепный доклад во французской академии о возможности использования аттенуированных (ослабленных) штаммов микроорганизмов для создания искусственного иммунитета. В настоящее время это наука с огромным потенциалом и арсеналом знаний, которые не только могут, но и должны применяться в практической ветеринарии, поскольку фактически нет заболеваний, в патогенезе которых не были бы затронуты механизмы иммунитета.

Существует несколько определений «иммунной системы»:

1. «Иммунную систему можно рассматривать как совокупность лимфоцитов, макрофагов, ряда сходных с макрофагами клеток, включая дендритные клетки селезенки и эпителиальные клетки Лангерганса, а также специфические эпителиальные клетки, сходные с теми, которые были найдены в тимусе» (В. Пауль, 1987).

2. «Иммунная система — функциональная система организма позвоночных, состоящая из лимфоидных клеток и органов, ответственных за специфические защитные механизмы» (К. Дреслер, 1988).

3. «В настоящее время иммунная система рассматривается как система контроля, обеспечивающая индивидуальность и целостность организма» (Л. Йегер, 1992).

Основные функции иммунной системы — отличать генетически чужеродные структуры от собственных, перерабатывать и элиминировать их. Иммунная система обеспечивает защиту организма от инфекций, а также удаление поврежденных, состарившихся и измененных клеток собственного организма.

4.1. СТРУКТУРА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

4.1.1. ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

К центральным органам иммунной системы относится вилочковая железа (тимус). Она состоит из множества мелких долек, в каждой из которых можно различить корковый и мозговой слои. Корковый слой густо заполнен лимфоцитами, на которые воздей-

ствуют «тимические факторы», выделяемые эпителиальными клетками этого слоя, — факторы, играющие важную роль в дифференцировке Т-лимфоцитов. Лимфоциты коркового слоя характеризуются выраженным анизоцитозом (различием в размерах). Большие лимфоциты находятся преимущественно во внешней зоне коры, где они продолжают пролиферировать. Во внутренней зоне коры сосредоточено множество малых лимфоцитов, несущих Т-клеточные антигены. Большая часть из них погибает еще в вилочковой железе.

В мозговом слое содержится меньшее количество, но уже зрелых Т-лимфоцитов, покидающих вилочковую железу и включающихся в циркуляцию. В вилочковой железе существует барьер между циркулирующей кровью и корковым слоем, аналогичный гематоэнцефалическому барьеру, вследствие чего в контакт с антигеном вступают только клетки мозгового слоя.

Закладка тимуса происходит в период внутриутробного развития. Schultz, Dunke и Heist (1971), прослеживая закладку лимфоидных органов по дням утробного развития организма крупного рогатого скота, установили, что первый идентифицированный лимфоидный орган — тимус — появился у плодов на 42-е сутки развития. Дифференцировка тимуса происходит также в плодный период, и он приобретает выраженное дольчатое строение, подразделяясь на зоны: в корковой зоне содержатся тимоциты, в мозговой зоне — эпителиальные структуры (тельца Гассаля).

У эмбрионов овец тимус, содержащий лимфоциты, формируется на 40-е сутки суягности (1980). У плодов свиней, как и коров, первый идентифицированный лимфоидный орган — тимус. У 28-суточного плода тимус содержит несколько крупных клеток лимфоидного ряда, а к 42-м суткам — скопление преимущественно больших лимфоцитов. В тимусе 52-суточного плода различима кора и медуллярный слой. В медулле на 64-е сутки появляются тельца Гассаля. И уже на 77-е сутки строение тимуса такое же, как у новорожденного животного. У плодов кроликов тимус также является первым, морфологически оформленным органом лимфоидной системы.

Сумка Фабрициуса у птиц также относится к центральным органам иммунной системы. В ней формируются В-лимфоциты аналогично тому, как в вилочковой железе созревают Т-лимфоциты. У млекопитающих и человека, несмотря на многочисленные усилия, до сих пор не удалось обнаружить никакого эквивалента сумки Фабрициуса — органа, в котором происходила бы дифференцировка В-лимфоцитов. Полагают, что таким органом у млекопитающих и человека является костный мозг, поскольку в нем обнаружены предшественники В-лимфоцитов.

Костный мозг, не являясь непосредственно лимфоидным органом, принадлежит к органной иммунной системе. С одной стороны, он поставляет все клетки-предшественники для различных

популяций лимфоцитов и макрофагов, а с другой — в костном мозге протекают специфические иммунные реакции, связанные, например, с синтезом антител. Этот процесс происходит следующим образом. Через несколько дней после начала вторичного иммунного ответа обнаруживается миграция активированных В-клеток памяти в костный мозг, где они и созревают в плазматические клетки. Хотя костному мозгу и не придают большого значения как месту синтеза антител, тем не менее он служит основным источником сывороточных иммуноглобулинов. Костный мозг в отличие от периферической лимфоидной ткани на антиген реагирует медленно, однако ответ более продолжительный и сопровождается более эффективной продукцией антител при последующем контакте с антигеном. Лимфоциты составляют примерно около 20 % всех клеток костного мозга.

4.1.2. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Селезенка заселяется лимфоцитами в поздний эмбриональный период и сразу после рождения. Структурно выраженная селезенка выявлена у плодов крупного рогатого скота 55-суточного возраста, а дифференцирование красной и белой пульпы происходит между 80-ми и 100-ми сутками.

В селезенке свиней с 51 сут утробного развития наблюдается интенсивный экстрамедуллярный гемопоэз: присутствуют ретикулярные клетки. Между 70-ми и 100-ми сутками происходит дифференциация на красную и белую пульпу. Ретикулярные клетки содержат вакуоли и эндоплазматический ретикулум.

Лимфоциты накапливаются в периваскулярных пространствах и являются предшественниками белой пульпы селезенки. В белой пульпе различают тимусзависимые и тимуснезависимые зоны, которые заселяются соответственно Т- и В-лимфоцитами. Т-клетки располагаются преимущественно в периартериальных областях, а В-клетки — в лимфоидных муфтах и фолликулах. Антигены с током крови достигают селезенки, фиксируются в дендритных клетках и в маргинальной зоне, откуда они транспортируются в белую пульпу и расположенные в ней центры размножения. Эти антигены индуцируют образование лимфобластов в тимусзависимой зоне селезенки, а в тимуснезависимой зоне происходит пролиферация лимфоцитов и образование плазматических клеток.

Селезенка осуществляет контроль за цитологическим составом крови, удаляя из кровотока утратившие функциональную активность эритроциты и лейкоциты, а также образует новые лимфоциты в ответ на занесенные кровотоком чужеродные антигены, особенно корпускулярные.

Лимфатические узлы относятся к периферическим органам иммунной системы. Они состоят из заключенной в капсулу паренхи-

мы, содержащей ретикулярную строму и большое число подвижных клеток: лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов.

У крупного рогатого скота в эмбриональный период надвыменный лимфатический узел и узел коленной складки представлены небольшими узелками, окруженными студенистой плотной массой. Постепенно они приобретают рыхлую, а затем упругую консистенцию и ко времени рождения формируются полностью. В них содержатся фолликулы, лимфоциты и миелоциты. У эмбрионов коз поверхностные региональные лимфатические узлы закладываются также в форме прозрачных студенистых пузырьков в первой половине суягности; к 75-м суткам развития они морфологически оформляются. У 120-суточных плодов уже развита капсула, различаются трабекулы и фолликулы некоторых узлов. Периферические и глубокие лимфатические узлы у плодов свиней представляют собой систему синусов, покрытых плоскими клетками; на 51-е сутки развития доминируют гисторетикулярные клетки; разбросанные лимфоциты обнаруживаются на 64-е сутки развития.

Ретикулярные клетки лимфатических узлов образуют синусы, фильтрующие лимфу, которая дренирует ткани организма и может содержать чужеродные антигены. В лимфатическом узле также различают мозговой и корковый слои. Корковый слой густо заселен лимфоцитами. В коре, в свою очередь, также выделяют внешнюю и внутреннюю зоны. Лимфоидные фолликулы и зародышевые центры имеются только во внешней коре и содержат большое количество делящихся лимфоидных клеток, лимфобластов и средних лимфоцитов (в том числе одиночных Т-лимфоцитов) и плазматических клеток. Тимусзависимой зоной лимфатического узла является внутренняя зона.

Действие иммунных механизмов базируется на реакциях двух типов — клеточных и гуморальных. Клеточные реакции обеспечивают защиту организма от внутриклеточных и грибных инфекций, внутриклеточных паразитов и опухолевых клеток, тогда как гуморальные направлены прежде всего против внеклеточных бактерий и вирусов. В клеточных реакциях участвуют тимусзависимые (Т-клетки), а в гуморальных — тимуснезависимые (В-клетки). Кроме лимфоцитов в иммунных реакциях участвуют вспомогательные клетки: макрофаги, моноциты, которые захватывают антиген, перерабатывают его и осуществляют презентацию лимфоцитам, а также влияют на процессы созревания лимфоцитов и поддерживают (в качестве клеток-эффекторов) реакции иммунологической защиты.

В зависимости от вида антигенного воздействия изменения могут возникнуть в различных зонах лимфатического узла. При реакции клеточного типа во внутренней (паракортикальной) зоне лимфатического узла уже в течение суток можно обнаружить бластные клетки, а пролиферация Т-клеток продолжается несколько суток. Если же антигены вызывают иммунную реакцию гумораль-

ного типа, то морфологически значимые изменения происходят во внешней (тимусзависимой) области коры. Тогда антиген, накапливаясь на ретикулярных клетках лимфоидного фолликула, индуцирует пролиферацию в зародышевых центрах, и через несколько суток начинается миграция плазматических клеток из корковой зоны в мозговую.

Лимфоциты поступают в лимфатический узел по афферентным лимфатическим сосудам, проникая через стенки посткапиллярных венул с так называемым высоким эндотелием. На эндотелиальных клетках, выстилающих эти венулы, располагаются специальные рецепторы, направляющие соответствующую популяцию лимфоцитов в лимфатический узел. Перемещение лимфоцитов между тканями, кровеносным руслом и лимфатическими узлами позволяет антигенчувствительным клеткам обнаружить антиген и скапливаться в местах протекания иммунной реакции, а распространение по организму клеток памяти и их потомков позволяет лимфоидной системе организовать генерализованный иммунный ответ. Уже через 24 ч после того как антиген оказывается в лимфатическом узле или селезенке, реагирующие на него клетки из циркулирующего пула лимфоцитов скапливаются в месте локализации антигена, интенсивно пролиферируют, и из лимфатического узла через 3 сут выходят активированные бластные клетки.

К периферическим органам иммунной системы также относятся лимфоидная ткань пищеварительного тракта (миндалины глотки, пейеровы бляшки и солитарные фолликулы кишечника) и лимфоидная ткань органов дыхания (гортань, трахея, бронхи, легкие). Как известно, органы дыхания и пищеварительный тракт служат главными «входными воротами» для антигенов, содержащиеся там многочисленные лимфатические фолликулы сходны по строению с таковыми селезенки и лимфатических узлов.

Тимус (thymus), или вилочковая железа, имеется у всех позвоночных животных. В эмбриогенезе закладывается раньше других лимфоидных органов. У новорожденного тимус уже полностью развит, а его масса составляет 0,59 % массы тела. Закладка тимуса происходит достаточно рано (например, у крупного рогатого скота на 25...27-е сутки) в виде трубчатых выпячиваний энтодермы третьего-четвертого жаберных карманов головной кишки. Роль тимуса была убедительно показана при изучении заболевания, получившего название «синдром ДиДжорджи (DiGeorge)», при котором генетически детерминированное недоразвитие этого органа приводит к отсутствию одной из популяций лимфоцитов — Т-лимфоцитов. При таком врожденном иммунодефиците проявлялась повышенная чувствительность к вирусным, грибным и некоторым бактериальным инфекциям.

Максимального развития тимус достигает к концу подсосного периода (у телят 2-месячного возраста его масса 1050 г). Вместе с тем объективные данные свидетельствуют об очень быстрой его

возрастной инволюции, т. е. об утрате тимуса с возрастом. В течение первых лет жизни ежегодно теряется по 3 % истинно тимической ткани, которая постепенно замещается жировой и соединительной тканями. Соответственно снижается и продукция Т-лимфоцитов. Самая высокая продукция Т-лимфоцитов у приматов, например, сохраняется до двух лет, а затем быстро падает. У мыши к 24-месячному возрасту продукция Т-клеток составляет 0,7 % уровня их продукции у новорожденной мыши, т. е. происходит почти полная редукция тимуса: теряется и структура, и его функция. Однако следует отметить, что количество Т-лимфоцитов в циркуляции сохраняется на достигнутом уровне. Дело в том, что значительную часть популяции Т-лимфоцитов составляют долгоживущие клетки, которые не нуждаются в постоянном обновлении, и поэтому численность Т-клеток поддерживается во взрослом организме и при отсутствии тимуса. Более того, зрелые Т-лимфоциты подвергаются так называемой клональной экспансии, т. е. избирательной пролиферации в ответ на встречу со своим антигеном, за счет чего их численность возрастает. После создания пула периферических Т-лимфоцитов утрата тимуса уже не приводит к катастрофическому снижению иммунитета. В пользу этого говорят результаты иммунологического обследования мышей, перенесших тимэктомию.

Из всех органов иммунной системы только для тимуса характерна возрастная инволюция. Костный мозг не претерпевает подобных возрастных изменений, если не считать накопления жировых отложений. Не подвержены возрастной инволюции ни селезенка, ни лимфатические узлы. С возрастом дифференцировка гранулоцитов и моноцитов даже усиливается, повышается количество естественных киллеров — больших гранулярных лимфоцитов вне зависимости от тимуса. Можно заключить, что в организме сохраняется воспроизводство всех остальных иммунокомпетентных клеток, которые не являются долгоживущими, выполняют функции эффекторов и тратятся постоянно в борьбе с болезнетворными микроорганизмами. В отличие от этого необходимость в генерации новых Т-лимфоцитов снижается с возрастом. Первичные контакты с инфекционными агентами происходят в основном в первые годы жизни, когда и формируются Т-клетки памяти. Т-лимфоциты памяти у людей живут более 20 лет. В дальнейшем возможность поступления новых патогенов снижается и содержание организмом целого тимуса с его энергетической емкостью становится нецелесообразным. Тимус подвергается инволюции к тому периоду жизни, когда этот орган становится ненужным, так как остаются долгоживущие Т-клетки памяти. При наличии такого клона организму нестрашна встреча с болезнетворным асептом: тут же распознаются «запомнившиеся» антигены, вырабатываются сигналы клональной экспансии (пролиферации), активации и клетки начнут выполнять свои за-

щитные функции, что ведет к элиминации возбудителя и нейтрализации его токсинов.

При отсутствии тимуса его функции могут частично выполнять участки лимфоидных тканей, где созревают Т-лимфоциты. Наиболее ярким примером механизма компенсации функций отсутствующих Т-лимфоцитов могут служить так называемые голые (nude) мыши. У таких мышей имеется сочетание двух генетических дефектов: дефекта эпителия кожи, ведущего к отсутствию волосяного покрова, и недоразвития тимуса, ведущего к отсутствию Т-лимфоцитов. У них компенсаторно повышено количество естественных киллеров, которые способны продуцировать и секретировать один из важнейших защитных цитокинов — гамма-интерферон. При наличии в организме Т-лимфоциты являются основными продуцентами гамма-интерферона, но при их отсутствии эту важную защитную функцию берут на себя другие клетки — естественные киллеры, развитие которых протекает без участия тимуса.

Костный мозг дает начало всем росткам кроветворения: из единой стволовой полипотентной клетки костного мозга происходят эритроциты, тромбоциты, гранулоциты, моноциты и лимфоциты. Из стволовых клеток костного мозга путем различных превращений образуются Т- и В-лимфоциты. Превращение стволовой клетки в В-лимфоцит происходит, по-видимому, также в костном мозге. Красный костный мозг первоначально занимает и трубчатые, и плоские кости, но в процессе развития организма детеныша он замещается желтым костным мозгом, причем полностью этот процесс завершается к моменту полового созревания. После этого момента красный костный мозг остается только в плоских костях.

Селезенка впервые как самостоятельный орган появляется у рыб. В эмбриогенезе развивается из мезенхимы в дорсальной части брыжейки. Вначале в ней происходит образование эритроцитов и гранулоцитов. Позднее из центральных органов кровообразования в селезенку вселяются лимфоциты. У новорожденных масса селезенки составляет (у крупного рогатого скота) около 0,15...0,19 % массы тела. Селезенка участвует в защите организма, а в связи с тем, что она состоит из ретикулярной и лимфоидной тканей, выполняет функции кроветворения. В организме созданы благоприятные условия для компенсации функции селезенки за счет других отделов ретикулоэндотелиальной системы в случае спленэктомии. Ее деятельность в филогенезе претерпевает определенные изменения. У птиц селезенка выполняет только функцию кроветворения (продукция лимфоцитов и моноцитов). У млекопитающих кроме кроветворения селезенка участвует в иммунологических реакциях организма за счет того, что эндотелиальные клетки способны захватывать чужеродные частицы и электроотрицательные коллоиды.

4.1.3. КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Т-лимфоциты (рис. 4.1). Происходят Т-лимфоциты из полипотентных костномозговых клеток. Дифференциация стволовых клеток в Т-лимфоциты осуществляется под влиянием тимозина, тимостимулина, тимопоэтинов и других гормонов, продуцируемых эпителиальными клетками или тельцами Гассаля. В процессе созревания у пре-Т-лимфоцитов (претимических лимфоцитов) постадийно реорганизуется антигенная структура цитомембран. Заканчивается дифференциация появлением у зрелых Т-лимфоцитов специфического рецепторного аппарата распознавания антигенов. Образовавшиеся Т-лимфоциты через лимфу и кровь колонизируют тимусзависимые паракортикальные зоны лимфатических узлов или соответствующие зоны лимфоидных фолликулов селезенки. Популяция Т-лимфоцитов весьма многочисленна. Их количество в периферической крови колеблется от 60 до 80 % общей численности лимфоидных клеток. Им принадлежит ведущая роль в трансплантационном, противоопухолевом и противовирусном иммунитете, гиперчувствительности замедленного типа и в аутоиммунных процессах. Зрелые Т-лимфоциты по форме напоминают малые лимфоциты крови, их ядро подковообразное, плотное и интенсивно окрашенное, цитоплазма в виде узкого ободка, диаметр 6,0...6,5 мкм. Т-клетки подразделяют на ряд следующих субпопуляций.

Т-хелперы. Эти клетки генетически запрограммированы «помогать», т.е. индуцировать размножение и (или) дифференцировку клеток других типов. Их называют Т-хелперами и Т-индук-

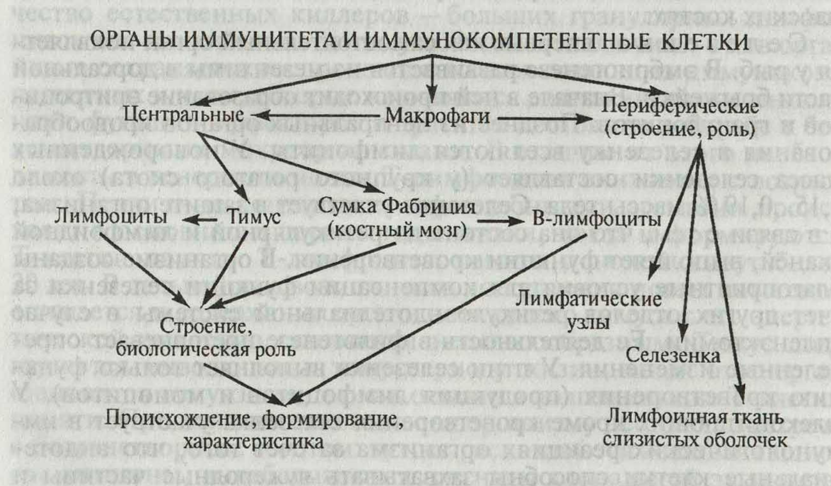


Рис. 4.1. Схема иммунной системы

торами. Например, они индуцируют секрецию антител В-клетками и стимулируют моноциты, тучные клетки и предшественников Т-киллеров к участию в клеточных иммунных реакциях. Т-хелперы активируют эффекторные, а Т-индукторы — регуляторные клетки.

Существует как минимум три типа Т-хелперов:

узнающие антиген главного комплекса гистосовместимости;

узнающие иммуноглобулины;

секретирующие лимфокины.

Часть Т-клеток осуществляет свою «хелперную» функцию через освобождение «дальнодействующих» факторов — интерлейкина-2 и фактора, замещающего Т-клетки. Эти факторы называются *лимфокинами*. Они активируют или способствуют активации других Т- или В-клеток. Эти же клетки могут индуцировать реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Т-индукторы супрессии — это Т-клетки, индуцирующие превращение других Т-клеток в Т-супрессоры.

Супрессорные Т-клетки — клетки, генетически запрограммированные для супрессорной активности. Утрата супрессорной активности наблюдается при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и других аутоиммунных процессах.

При повышении супрессорной активности отмечено угнетение процесса созревания иммунокомпетентных клеток, что приводит к развитию иммунодефицита. Временное повышение активности Т-супрессоров наблюдается при некоторых вирусных заболеваниях, а также хронических бактериальных инфекциях.

Цитотоксические Т-клетки, или Т-киллеры. Киллерные клетки формируются после экспозиции с аллогенными, опухолевыми клетками или вирусами. Активность Т-киллеров зависит от функции Т-индукторов. Эта популяция Т-клеток продуцирует растворимый фактор, необходимый для дифференцировки Т-киллеров. При повторном контакте с аллогенными или опухолевыми клетками, теперь уже клетками-мишенями, киллеры при близком контакте с последними освобождают цитотоксические лимфокины, называемые *лимфотоксинами*, которые нарушают мембранную проницаемость клеток-мишеней и вызывают их гибель.

В-клетки. Происходят В-клетки от стволовых клеток. Созревают поэтапно — первоначально в костном мозге, затем в селезенке. Предшественники В-лимфоцитов (пре-В-лимфоциты появляются на 16-е сутки внутриутробного развития плода). На самой ранней стадии созревания на цитоплазматической мембране В-клеток экспрессируются иммуноглобулины М, несколько позже в комплексе с ними появляются иммуноглобулины G или А, а к моменту рождения, когда происходит полное созревание В-лимфоцитов, — иммуноглобулины D. В-лимфоциты являются предшественниками антителообразующих клеток. Так как большинство антигенов тимусзависимые, то для трансформации В-лимфоцитов в антитело-

продуцирующие обычно недостаточно одного антигенного стимула. При попадании таких антигенов В-лимфоциты дифференцируются в плазмоциты с помощью Т-хелперов при участии макрофагов и стромальных ретикулярных отросчатых клеток. При этом хелперы выделяют цитокины — гуморальные эффекторы, которые и активируют пролиферацию В-лимфоцитов. Встречаются, однако, и Т-независимые антигены, такие, как, например, бактериальные липополисахариды, полисахарид стрептококка. Полимеризованные белки жгутиков могут стимулировать антителообразование без Т-хелперов. Правда, иммунный ответ на Т-независимые антигены ограничивается продукцией иммуноглобулинов М, и повторное их воздействие на организм не сопровождается, как обычно, усиленной выработкой антител.

Пул В-лимфоцитов в организме значительный. Больше всего их в групповых лимфатических фолликулах, костном мозге, крови и селезенке (40...60 %), в лимфатических узлах и грудном лимфатическом протоке (25 %). Практически нет В-лимфоцитов только в тимусе. Диаметр зрелых В-лимфоцитов 8,5 мкм. Ободок цитоплазмы шире, а ядро светлее, чем у Т-лимфоцитов. Поверхность В-лимфоцитов покрыта густым слоем отростков — антигенраспознающих рецепторов, которые по структуре представляют собой мономеры иммуноглобулинов М. Независимо от природы и силы антигена, который вызвал трансформацию В-лимфоцитов, образующиеся плазмоциты продуцируют антитела. Таким образом, антигенный стимул надо рассматривать как пусковой сигнал для выработки генетически запрограммированного синтеза антител. В-клетки периферической крови включают субпопуляции, по-разному реагирующие на сигналы Т-лимфоцитов. В-клетки I типа (менее зрелые лимфоциты) реагируют на хелперные действия Т-лимфоцитов только в процессе прямого межклеточного контакта. В-клетки II типа (более зрелые лимфоциты) чувствительны к растворимым факторам Т-клеток.

Итоговой фазой В-клеточного иммунитета является постоянная продукция иммуноглобулинов-антител. Синтез иммуноглобулинов происходит в пузырьках пластинчатого аппарата Гольджи. Одновременно в организме синтезируется до 105...107 антител различной специфичности. Интактные В-лимфоциты синтезируют за 1 ч примерно 250...500 молекул *Ig*M и большую часть их отдают в экстрацеллюлярную жидкость. После специфической антигенной стимуляции и трансформации лимфоцитов в плазматические клетки этот синтез возрастает в тысячи раз (рис. 4.2)

В 70-х годах внимание исследователей привлекли лимфоциты периферической крови, которые не имеют мембранных структур, типичных для Т- и В- лимфоцитов, но обладают комплементзависимой цитотоксической активностью по отношению к клеткам-мишеням, покрытым антителами. Лимфоциты с подобной характеристикой получили название ноль(0)-лимфоцитов. В пределах

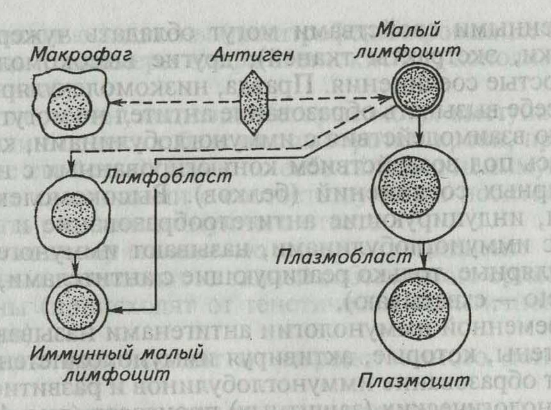


Рис. 4.2. Трансформация В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки

фракции 0-лимфоцитов выделяют L-клетки и K-клетки. L-клетки выделены только у человека.

К-лимфоциты — интактные лимфоциты, разрушающие в отсутствие комплемента клетки-мишени, покрытые антителами. Антителозависимая цитотоксичность K-клетки проявляется против некоторых опухолевых клеток, аллогенных и аутогенных лимфоцитов.

Специфичность цитотоксического эффекта K-клеток в отличие от специфичности Т-киллеров определяется не их собственными функциональными свойствами, а специфичностью антител, покрывающих клетки-мишени. Антитела, обеспечивающие цитотоксическое действие K-клеток, относятся ко всем четырем субклассам *Ig*G; из них наиболее активные *Ig*G1, 3 и 2. Антитела класса М, А и Е с K-клетками не реагируют. K-клетки продуцируют в присутствии иммунных комплексов фактор, подавляющий миграцию лимфоцитов. Цитотоксический потенциал K-клеток очень высок: одна клетка может лизировать не менее 10 клеток-мишеней. После контакта с K-лимфоцитами гибель клетки-мишени происходит в течение 15 мин.

4.2. ИНДУКЦИЯ И РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

4.2.1. АНТИГЕНЫ

Антигены (греч. anti — против, genes — порождающий) — высокомолекулярные соединения, которые, специфически стимулируя иммунокомпетентные клетки, вызывают иммунную реакцию и взаимодействуют с продуктами этой реакции: антителами и активированными лимфоцитами.

Антигенными свойствами могут обладать чужеродные белки (сыворотки, экстракты тканей), другие высокомолекулярные и более простые соединения. Правда, низкомолекулярные вещества сами по себе вызывать образование антител не могут, но вступают в реакцию взаимодействия с иммуноглобулинами, которые вырабатывались под воздействием конъюгированных с ними высокомолекулярных соединений (белков). Высокомолекулярные соединения, индуцирующие антителообразование и взаимодействующие с иммуноглобулинами, называют иммуногенами, а низкомолекулярные, только реагирующие с антителами, — гаптенами (греч. hapto — схватываю).

В современной иммунологии антигенами называют иммуногены и гаптены, которые, активируя иммунокомпетентные клетки, вызывают образование иммуноглобулинов и развитие многих других иммунологических (защитных) процессов (рис. 4.3).

Классификация антигенов

1. *По происхождению*:

естественные (белки, углеводы, нуклеиновые кислоты, бактериальные эндо- и экзотоксины, антигены клеток тканей и крови);

искусственные (динитрофенилированные белки и углеводы);

синтетические (синтезированные полиаминокислоты, полипептиды).

2. *По химической природе*:

белки (гормоны, ферменты; сывороточные, яичные, молочные белки);

углеводы (декстран, леван);

нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК);



Рис. 4.3. Классификация антигенов

конъюгированные антигены (динитрофенилированные белки);

полипептиды (полимеры альфа-аминокислот, кополимеры глутамина и аланина);

липиды (холестерин, лецитин, которые могут выступать в роли гаптена, а соединившись с белками сыворотки крови, приобретают антигенные свойства). Сами по себе гаптены неиммуногенны, однако, будучи связанными с соответствующим носителем, способны вызывать реакции иммунного ответа.

3. По *генетическому отношению* донор — реципиент:

аутоантигены (происходят из тканей собственного организма);

изоантигены (происходят от генетически идентичного — сингенного донора);

аллоантигены (происходят от неродственного донора того же вида);

ксеноантигены (происходят от донора другого вида).

В тех случаях, когда антигены вызывают иммунный ответ, их называют *иммуногенами.* Антигены, приводящие к снижению реактивности организма к этому антигену (толерантности), называют *толерогенами.*

Иммуногенность антигена зависит от целого ряда факторов:

1. Молекулярной массы. Низкомолекулярные вещества (моносахариды, аминокислоты, липиды) не являются иммуногенами. Вещества с молекулярной массой 5...10 кД обладают слабовыраженными иммуногенными свойствами. Сильными иммуногенами являются вещества с молекулярной массой в несколько миллионов дальтон.

2. Химической неоднородности.

3. Генетической чужеродности. Иммуноген должен обладать генетически чужеродными свойствами по отношению к данному организму.

4. Дозы антигена. Низкие дозы вызывают выработку небольшого количества антител с высокой аффинностью. С увеличением дозы вводимого антигена выраженность иммунного ответа повышается. Однако следует учитывать, что большие дозы могут вызывать состояние иммунологической толерантности (специфической ареактивности).

5. Способа введения антигена. Предпочтительнее антиген вводить внутрикожно или подкожно.

6. Применения адъювантов — веществ, усиливающих иммуногенность антигена.

Сильными иммуногенами являются чужеродные протеины, гликопротеиды, липопротеиды и другие белки в комплексе с гаптенами, сложные полисахариды капсул пневмококка, липополисахариды энтеробактерий, нуклеиновые кислоты соматических клеток, многие искусственные высокополимерные соединения.

Формирование иммунного ответа зависит и от генетически обусловленной способности организма реагировать на чужерод-

ные вещества. Известно, что иммунный ответ к определенному антигену контролируется *Ir*-генами (immune respons), расположенными в D/DR области главного комплекса гистосовместимости (МНС). Антигены МНС экспрессированы на поверхности всех ядерных клеток организма. Свое название они получили в связи со способностью вызывать сильную реакцию отторжения при пересадке тканей. У человека она обозначается HLA (human leukocyte antigens), у мышей— Н-2, у собак— DLA, у свиней — SLA. В антигенном распознавании участвуют антигены МНС классов I и II.

Молекулы МНС класса I представляют собой мембранные гликопротеины, обнаруженные на поверхности практически всех клеток и состоящие из одной полипептидной альфа-цепи с молекулярной массой 45 000 и связанной с ней нековалентно легкой цепью с молекулярной массой 12 000. Молекулы МНС класса I определяют специфичность узнавания мишени аллогенными клетками-киллерами и распознаются вместе с вирусными, опухолевыми и другими мембранными антигенами цитотоксическими Т-клетками. Молекулы МНС класса II также являются мембранными гликопротеинами и состоят из двух гомологичных полипептидных цепей с молекулярной массой соответственно 33 000...35 000 (тяжелая альфа-цепь) и 27 000...29 000 (легкая бета-цепь). Вместе с обычными антигенами эти молекулы распознаются хелперными Т-клетками и другими Т-клетками, в частности, участвующими в реакции гиперчувствительности, и теми, которые вырабатывают IL-2 и усиливают, таким образом, ответ цитотоксических Т-лимфоцитов. К белкам МНС класса III относят белки системы комплемента: С2 и С3, фактор В.

4.2.2. АКТИВАЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ

Уникальным свойством антигена, проникшего в организм, является его способность специфически связываться с лимфоцитами и активировать их.

Согласно клонально-селекционной теории, выдвинутой в 1959 г. Бернетом, при нормальном развитии в организме возникает набор из тысяч очень небольших по объему субпопуляций лимфоцитов, имеющих на наружной мембране рецепторы лишь к одной какой-то детерминанте. Иммунный ответ оказывается специфическим в силу того, что проникший в организм антиген избирательно связывается только с теми клетками, на поверхности которых имеются соответствующие рецепторы. С остальными клетками этот антиген не взаимодействует.

Связывание антигена индуцирует активацию лимфоцита, то есть запускает ряд процессов, приводящих к клеточному делению и дифференцировке. В процессе дифференцировки лимфоцитов происходит развитие таких эффекторных функций,

как антителообразование у В-клеток и появление цитотоксической активности у части Т-клеток.

Под активацией лимфоцитов понимается достаточно сложный процесс перехода клетки из фазы G0 в фазу G1, вызванный взаимодействием со стимулирующим агентом (например, антигеном или митогеном). Термин «покоящийся лимфоцит» относится к лимфоцитам, которые находятся в фазе G0 (в этой фазе клеточного цикла клетки не делятся), характеризующейся низким уровнем метаболической активности, т. е. низкой скоростью синтеза белков и РНК при отсутствии синтеза ДНК. Реагирующие с антигеном клетки согласно клонально-селекционной теории Бернета обычно находятся в покоящемся состоянии до получения стимулирующего сигнала.

При взаимодействии с антигеном в ранее «покоившихся лимфоцитах» наряду с метаболическими изменениями, характерными для делящихся клеток, происходят процессы созревания, различные в разных субпопуляциях лимфоцитов. В итоге каждая субпопуляция приобретает набор присущих только ей поверхностных антигенов и специфических функций.

Последовательность процессов активации лимфоцитов в общем виде может быть представлена следующим образом. Рецепторы на поверхности лимфоцита связывают стимулирующий лиганд (например, антиген) и сшиваются друг с другом, образуя небольшие локальные кластеры сшитых рецепторов, которые становятся наиболее эффективными в передаче активирующего сигнала.

Локальные кластеры повышают проницаемость мембраны лимфоцита для одновалентных катионов, поступающих внутрь клетки, что приводит к деполяризации мембраны и локальному увеличению концентрации Na^+-, K^+- АТФазы. Вследствие сшивки рецепторов лимфоцита активируется мембранная метилтрансфераза, которая катализирует образование достаточного количества монометилфосфатидилэтаноламина, повышающего текучесть мембраны и вызывающего ее локальную перестройку. В результате этого открываются каналы, через которые ионы Ca^{2+} проникают (диффундируют) в лимфоцит. Вследствие такого локального увеличения концентрации Ca^{2+} с внутренней стороны мембраны активируется фосфолипаза А2, катализирующая образование лизолецитина и арахидоновой кислоты из фосфатидилхолина. Эти реакции происходят в течение первых 30 мин после контакта лимфоцита с антигеном.

Одновременно ионы Ca^{2+} активируют и другой цитоплазматический фермент, расщепляющий фосфатидилинозитол (по крайней мере в Т-клетках). Высвобождающаяся арахидоновая кислота при участии липоксигеназы и циклоксигеназы расщепляется с образованием лейкотриенов и простагландинов (одни продукты каскада арахидоновой кислоты регулируют синтез РНК и ДНК, другие — влияют на поглощение ионов Ca^{2+} или активность аденилатциклазы).

Лизолецитин с помощью ионов Ca^{2+} активирует гуанилатциклазу, а активность аденилатциклазы уменьшается вследствие ее соседства с Na^+-K^+-АТФазой, конкурирующей с ней за АТФ. Все это приводит к временному увеличению концентрации цГМФ, активирующего протеинкиназы, трансферазы жирных кислот и ферменты, увеличивающие синтез мембранных фосфолипидов. Из других протеинкиназ важное значение имеет активация протеинкиназ, способствующих биосинтезу матричной РНК, полиаминов и переносу метильных групп.

Поскольку транспорт глюкозы в клетку является Са-зависимым процессом, то поток ионов Ca^{2+} играет важную роль в увеличении скорости ее транспорта, т. е. поставки исходного материала для обеспечения множества энергозависимых синтетических процессов. Повышенный транспорт аминокислот и нуклеотидов в клетку вызывает повышенное образование липосом, увеличение синтеза рибосомной и матричной РНК и синтеза белка в целом.

Поток ионов Ca^{2+} активирует сериновую эстеразу, вызывающую повышение клеточной подвижности благодаря изменениям в системе циклических нуклеотидов. Кроме того, сериновая эстераза опосредованно активирует ядерную аденилатциклазу. Увеличение в ядре концентрации цАМФ вызывает активацию киназ, специфически фосфорилирующих кислые негистоновые белки, регулирующие транскрипцию и синтез ДНК. Это приводит к синтезу РНК и ДНК, начинающегося на 3-и сутки и достигающего максимума на 4...6-е сутки.

Среди факторов, влияющих на активацию лимфоцитов, следует отметить следующие:

антигены, к которым имеются специфические рецепторы на лимфоцитах; популяцию таких лимфоцитов называют антигенсвязывающими клетками;

антитела к иммуноглобулинам; сшивка поверхностных иммуноглобулинов В-клеток с бивалентными антителами к этим иммуноглобулинам;

интерлейкины IL-1, IL-2;

инсулин; он опосредованно, через активацию аденилатциклазы, активирует лимфоциты.

Ингибирующее влияние на лимфоциты оказывают следующие факторы:

липиды; наибольшей ингибирующей способностью из липопротеидов обладают липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), обусловливающие разобщение между потоком ионов Ca^{2+} в клетку и концентрацией образующихся при этом циклических нуклеотидов;

фрагменты компонентов системы комплемента C3e, C3c и C3d; они ингибируют пролиферацию Т-клеток и синтез антител в ответ на стимуляцию с помощью антигена.

Несмотря на то что механизмы активации лимфоцитов различных популяций характеризуются определенной общностью, следует отметить и те особенности, которые наблюдаются при активации Т- и В-лимфоцитов, имеющих различные поверхностные маркеры, с помощью которых эти клетки взаимодействуют с внешними факторами.

Активация В-лимфоцитов. В-лимфоциты реагируют на три различных типа антигенов:

1. Т и м у с н е з а в и с и м ы й антиген типа 1 (например, бактериальный липополисахарид).

2. Т и м у с н е з а в и с и м ы й антиген типа 2 (например, некоторые линейные антигены, имеющие часто повторяющуюся, определенным образом организованную детерминанту, — полимеры D-аминокислот, поливонил-пирролидон, полисахарид пневмококков).

Эти антигены, длительно персистируя на поверхности специализированных макрофагов краевого лимфатического узла и селезенки, специфически связываются с иммуноглобулиновыми рецепторами В-клеток. Таким образом, оба тимуснезависимых антигена способны непосредственно, т. е. без участия Т-клеток, стимулировать В-лимфоциты и вызывать преимущественно синтез *Ig*M. Индуцируемый ими иммунный ответ практически не сопровождается формированием клеток памяти.

3. Т и м у с з а в и с и м ы й а н т и г е н. Многие антигены относятся к группе тимусзависимых. В отсутствие Т-лимфоцитов эти антигены лишены иммуногенности — связавшись с В-клеточным рецептором, они, подобно гаптенам, не способны активировать В-клетку. Одна антигенная детерминанта тимусзависимого антигена связывается с В-клеткой, а остальные — с Т-хелпером, активируя его. Т-хелперы должны распознавать детерминанты носителя на поверхности реагирующей В-клетки.

Антиген, связавшийся с поверхностными *Ig*A-клетками, попадает в эндосомы вместе с молекулами МНС класса II, а затем возвращается на поверхность А-клетки в процессированной форме. Он ассоциирован с молекулами МНС класса II и доступен для распознавания специфическими Т-хелперами. Носитель процессируется в В-клетках, запрограммированных на синтез антител к гаптену. После стимуляции Т-хелперами, распознающими процессированный носитель, В-клеткам удается выполнить свою программу, т. е. начать производить антитела, реагирующие с гаптеном.

Механизм активации клеток. Связывание поверхностных рецепторов (*Ig*M) В-клеток с антигеном или антителами к этим рецепторам вызывает совокупность последовательных реакций, аналогичных реакциям при активации Т-клеток (поступление в В-лимфоцит ионов Ca^{2+} и активация протеинкиназ) — это один механизм. Другой, имеющий важное значение для Т-зависимых ан-

тигенов, — это увеличение экспрессии поверхностных молекул МНС класса II уже на самых ранних этапах активации В-клеток. С молекулами МНС класса II и процессированным антигеном связывается Т-хелпер, который продуцирует факторы (например, BSF-1 — от англ. B-cell stimulatory factor), обусловливающие переход В-клеток в фазу G-1 клеточного цикла. Как и активированная Т-клетка, стимулированный В-лимфоцит приобретает многочисленные поверхностные рецепторы для ростовых факторов, выделяемых Т-хелперами, в этом состоянии он готов к пролиферации — основному процессу в следующей фазе иммунного ответа.

Первыми начинают делиться Т-хелперы, на поверхности которых экспрессируются высокоаффинные рецепторы к IL-2. Эти клетки пролиферируют в ответ либо на собственный IL-2, либо на IL-2, продуцируемый субпопуляцией Т-хелперов. Пролиферацию В-клеточного клона обеспечивают Т-клеточные растворимые факторы, в частности BSF-1 (фактор роста В-клеток, именуемый чаще интерлейкином-4), выделяемые активированными Т-клетками. Под влиянием других факторов (например, BCDF — от англ. B-cell differentiation factor) происходит созревание клона В-лимфобластов и ускорение их преобразования в плазматические клетки с высоким уровнем секреции *Ig*M. Другой дифференцировочный фактор BCDF (также синтезируется активированными Т-хелперами) переключает синтез с *Ig*M на *Ig*G и индуцирует те изменения, которые необходимы для обеспечения высокой скорости синтеза антител.

Активация Т-лимфоцитов. Для активации необходимо два сигнала. Роль первого сигнала может выполнять антиген (или митоген), связанный с молекулой МНС класса II на поверхности антигенпрезентирующей клетки. Тройное взаимодействие между антигеном, гликопротеином МНС и рецептором Т-лимфоцита генерирует сигнал, передаваемый через комплекс рецептора с молекулой CD-3 (это мембраносвязанный белковый комплекс, представляющий собой антигенспецифический Т-клеточный рецептор периферических Т-лимфоцитов), и одновременно обеспечивает воздействие на клетку высокой локальной концентрации IL-1 (второй сигнал), продуцируемого антигенпрезентирующей клеткой.

Активированные Т-клетки секретируют:

IL-2, стимулирующий деление клеток, имеющих рецептор к IL-2;

лимфокин BSF-1, активирующий В-клетки;

лимфокин BSF-2, стимулирующий клональную экспансию активированных В-лимфоцитов;

лимфокин BCDF-фактор дифференцировки В-клеток, способствующий созреванию клеток с высокой скоростью секреции *Ig*M;

лимфокин BCDF-фактор, вызывающий переключение с синтеза *Ig*M на *Ig*G и высокую скорость секреции последнего.

4.2.3. ИММУННЫЙ ОТВЕТ ГУМОРАЛЬНОГО ТИПА

Иммунные реакции подразделяют на два типа: гуморальные и клеточные. Первый тип основан на наличии антител, а второй — на действии активированных тимусзависимых лимфоцитов. Для иммунного ответа гуморального типа характерна выработка антител, которые одновременно являются эффекторами В-системы иммунитета. Различают два типа гуморального иммунного ответа: Т-зависимый и Т-независимый.

Формирование иммунного ответа происходит в несколько этапов.

Первый этап — распознавание антигена лимфоцитами. Поступивший в организм Т-независимый антиген связывается с рецепторами лимфоцита, представляющими собой *Ig*M, встроенные в мембрану В-лимфоцита. Это служит сигналом к дальнейшей пролиферации и дифференцировке. Важную роль в процессе распознавания антигена играют и другие рецепторы, например рецептор к Fc-фрагменту *Ig*. В зависимости от природы антигена происходят характерные изменения антигенных рецепторов: связывающийся мультивалентный антиген или комплекс «антиген — антитело» вызывают в течение нескольких минут перегруппировку рецепторов, равномерно распределенных на поверхности клетки, на одном из полюсов клетки (образуются так называемые «шапочки»). Затем лимфоцит освобождает свою мембрану от этих «шапочек», содержащих антигенсвязывающие рецепторы, либо отторгая их, либо поглощая путем пиноцитоза. Спустя несколько часов утраченные мембраной лимфоцита антигенсвязывающие рецепторы вновь синтезируются и встраиваются в мембрану.

На втором этапе происходит межклеточная кооперация — к индукции иммунного ответа подключаются антигенпрезентирующие клетки (А-клетки): макрофаги, моноциты, дендроциты, интерстициальные клетки, клетки Лангерганса, эпидермис, эндотелий, а также Т-лимфоциты. Поскольку не все антигены после связывания с рецепторами В-лимфоцитов могут индуцировать их пролиферацию и дифференцировку, в большинстве случаев для индукции иммунного ответа необходима межклеточная кооперация.

Антиген поглощают и перерабатывают преимущественно клетки, способные к фагоцитозу и пиноцитозу. А-клетки с помощью лизосомальных гидролаз расщепляют антиген, а затем выводят на свою поверхность продукты этого расщепления (антигенные детерминанты, которые значительно более иммуногенны, чем нативный антиген) и соединяют их с белками антигенной природы главного комплекса гистосовместимости МНС (англ. major hystocompatibility complex) класса II в пределах одного вида.

Затем А-клетка осуществляет презентацию этого комплекса Т-лимфоциту. Субпопуляции Т-лимфоцитов (Т-хелперов и Т-ин-

дукторов) имеют специализированные рецепторы для антигенов МНС класса II. Презентация антигена А-клеткой приводит к межклеточной кооперации и формированию двойного сигнала. А-клетки несут антигены и белок МНС класса II, а Т-лимфоциты имеют рецепторы для обеих структур, благодаря чему А-клетки и Т-лимфоциты связываются рецепторами двух типов.

В кооперации А-клеток и Т-лимфоцитов участвуют медиаторы — IL-1 и интерферон. IL-1 вырабатывается макрофагами (А-клетки) и выступает в роли дополнительного сигнала для Т-индукторов и Т-хелперов, а интерферон, вырабатываемый Т-лимфоцитами, активируют макрофаги.

Таким образом, большинство антигенов становятся иммуногенными только после переработки макрофагами и представления лимфоцитами.

Иммунный ответ на Т-зависимые антигены начинается с активации Т-индукторов. После переработки Т-зависимого антигена А-клетка осуществляет его презентацию Т-индуктору, который вслед за этим начинает вырабатывать и секретировать IL-2 — универсальный стимул для активации эффекторных Т-лимфоцитов независимо от их типа (Т-хелпер, цитотоксическая Т-клетка).

Действие IL-2 направлено в основном на клетки-предшественники соответствующих эффекторных лимфоцитов, вызывая дифференцировку и пролиферацию антигенстимулированного клона. Презентация антигена приводит к стимуляции индукторных клеток и экспрессии рецепторов для IL-2, а продукция IL-2, в свою очередь, способствует их собственной активации.

Презентирующие антиген А-клетки взаимодействуют с антигенспецифическими лимфоцитами через их рецепторы и стимулируют Т-индукторы и предшественники эффекторных Т-лимфоцитов. Стимулированные индукторы начинают продуцировать IL-2, активируя таким образом кооперирующихся с ними через А-клетку антигенстимулированных предшественников других типов Т-клеток (покоящиеся, не стимулированные лимфоциты не несут на своей поверхности рецепторов к IL-2 и не могут быть им активированы).

Оптимальный иммунный ответ реализуется только при взаимодействии Т- и В-клеток: В-лимфоциты распознают детерминанты гаптена, а Т-клетки – носителя. Вторичная иммунная реакция на гаптен возможна только в случае, если после контакта с антигеном образуются клетки памяти, специфичные как к гаптену, так и к носителю (к носителю специфичны Т-хелперные клетки). Взаимодействие Т-хелпера с В-лимфоцитом осуществляется следующим образом. Известно, что Т- и В-лимфоциты связаны друг с другом антигенным мостиком. При этом определенную роль может играть особое представление антигена через Т-клетку, что служит стимулом для В-клетки. По аналогии с А-клетками В-клетки тоже могут осуществлять презентацию антигена в комп-

лексе с белками МНС класса II, а поскольку Т-лимфоциты (индукторы и хелперы) несут эти структурные рецепторы, то между Т- и В-лимфоцитами возникает достаточно прочная связь, а такая кооперация служит сигналом для В-клетки.

Кроме того, на В-клетки действуют также растворимые медиаторы Т-хелперов — антигенспецифические и антигеннеспецифические хелперные факторы. Антигеннеспецифические хелперные факторы вырабатываются и секретируются стимулированными антигеном и активированными IL-2 Т-лимфоцитами. Фактор действует непосредственно на В-лимфоциты, стимулированные антигеном. Его действие облегчается благодаря формирующемуся антигеном мостику, соединяющему В-лимфоцит с Т-лимфоцитом.

Активация В-лимфоцитов Т-клетками может происходить и при участии макрофагов, осуществляющих презентацию антигена, в частности, антигенспецифические В- и Т-лимфоциты посредством рецепторов связываются с одним и тем же макрофагом, что обеспечивает оптимальные условия для межклеточной кооперации.

Аналогичная ситуация возникает и в том случае, когда макрофаги с помощью собственных Fc-рецепторов связывают антитела. Это происходит прежде всего при вторичном иммунном ответе, поскольку при первичном антитела еще отсутствуют.

На третьем этапе благодаря клеточной кооперации начинается биосинтез антител: активируются структурные гены, кодирующие синтез константного и вариабельного фрагментов иммуноглобулинов.

Биосинтез тяжелых (Н) и легких (L) цепей иммуноглобулинов происходит на полисомах. Вся полипептидная цепь сразу синтезируется в соответствии со структурой мРНК. L-цепь синтезируется в течение 30...45 с, а Н-цепь в два раза дольше. Н- и L- цепи выделяются в эндоплазматический ретикулум, где они быстро объединяются в полную молекулу иммуноглобулина.

Сначала образуются мономерные молекулы, это справедливо и для *Ig*M, и *Ig*A. Если синтез отдельных цепей и их соединение в целую молекулу протекают довольно быстро, то транспортировка этой молекулы к мембране клетки и встраивание углеводородов продолжается полчаса, причем последние углеводороды могут встраиваться непосредственно перед секрецией иммуноглобулина или во время транспортировки молекулы через мембрану. Антителообразующие клетки вырабатывают также и J-цепи, которые необходимы только для полимерных иммуноглобулинов. Образование полимера, например *Ig*M, происходит непосредственно перед началом секреции и сопровождается встраиванием J-цепи.

Регуляция выработки антител. Первичный иммунный ответ. Как правило, иммунный ответ складывается из трех этапов.

В латентной фазе циркулируют в крови лишь свободные антигены, а антитела отсутствуют, поскольку все образующиеся в эту фазу антитела связываются с антигенами в иммунные комплексы, которые элиминируются (выводятся) организмом. Эта фаза длится около недели.

Далее следует log-фаза. Она характеризуется синтезом специфических антител и нарастанием их количества в сыворотке крови. По достижении максимального уровня (пик-фаза) синтез антител может прекратиться, а вследствие катаболизма *Ig* их общая концентрация начинает снижаться.

Вторичный иммунный ответ возникает при повторном контакте организма с антигеном. По сравнению с первичным он отличается более короткой латентной фазой, интенсивным антителообразованием и более высоким максимальным уровнем антител, который сохраняется в крови несколько месяцев. Это явление имеет важное значение для клиники, так как достигнутый высокий уровень иммунитета обеспечивает организму лучшую защиту. Во многом это обусловлено образованием долгоживущих клеток памяти (малые лимфоциты), которые вовлекаются в пролиферацию и синтез антител при повторном контакте с антигеном.

Дальнейшее введение антигена после вторичных реакций также повышает титр антител. Продолжительность этого процесса зависит и от самого антигена, то есть от того, какое количество таких гипериммунизаций необходимо провести, чтобы достичь максимального титра антител. После достижения максимальной концентрации дальнейшее введение антигена может привести к снижению титра антител, что связано либо с механизмом регуляции по типу обратной связи, либо с выработкой клеток-супрессоров.

В процессе иммунного ответа меняется уровень антител. Тимуснезависимые антигены стимулируют синтез только *Ig*M. Тимусзависимые антигены сначала индуцируют выработку преимущественно высокомолекулярных антител (*Ig*M), а затем низкомолекулярных *Ig* (*Ig*G и *Ig*A), причем при первичном иммунном ответе выработка *Ig*M значительно опережает по времени синтез *Ig*G, а фаза выработки *Ig*G оказывается более продолжительной.

При вторичном иммунном ответе синтез *Ig*M и *Ig*G начинается почти одновременно, причем *Ig*G синтезируются более активно. Эти различия обусловлены разной степенью дифференцировки В-лимфоцитов к началу реакции. До контакта с антигеном в крови присутствуют клетки, которые первоначально могут синтезировать только *Ig*M-антитела. Под действием Т-лимфоцитов происходит переключение синтеза с *Ig*M на *Ig*G и *Ig*A. Параллельно в ходе первичного иммунного ответа появляются классоспецифические клетки памяти для *Ig*M, *Ig*G, *Ig*A, *Ig*E, но не для *Ig*D. При повторном контакте с антигеном



Рис. 4.4. Схема антителообразования

активируются эти клетки памяти, усиливается их пролиферация с последующим биосинтезом определенного класса *Ig* (рис. 4.4).

4.2.4. АНТИТЕЛА

Антителам присущи следующие основные биологические свойства.

1. Специфичность — способность *Ig* реагировать только с определенным антигеном, что обусловлено наличием у них антидетерминант, контактирующих с соответствующими детерминантами.

2. Валентность — количество антидетерминант в молекуле антитела. Чаще всего антитела бивалентны, но существуют 5- и даже 10-валентные.

3. Аффинность, аффинитет — прочность соединения между детерминантами (эпитопом) антигена и антидетерминантами (паратопом) антигена.

4. Авидность — прочность связи антигена с антителом. Благодаря поливалентности антигена связь между двумя антигенами осуществляется при помощи нескольких антител.

5. Гетерогенность — неоднородность, обусловленная наличием трех видов антигенных детерминант:

А. Изотипические, характеризующие принадлежность *Ig* к определенному классу;

Б. Аллотипические, соответствующие аллельным вариантам иммуноглобулина;

В. Идиотипические, отражающие индивидуальные особенности иммуноглобулина.

Организм способен реагировать на поступление чужеродных антигенов синтезом белков, обладающих специфическим срод-

ством с антигеном, вызвавшим этот синтез. Эти белки получили название *антител*. Хотя антитела отличаются друг от друга не только по способности связывать разные антигены, но и по своим физико-химическим свойствам, структурно все они сходны. Эта высокоспециализированная группа белков, построенных из полипептидных цепей двух основных типов (легких и тяжелых), получила название *иммуноглобулинов*.

Иммуноглобулины синтезируются в пузырьках пластинчатого аппарата (Гольджи) В-лимфоцитов. По мере созревания пузырек подходит к поверхности клетки, при контакте с ней происходит разрыв наружной мембраны клетки и мембраны пузырька. Свободные иммуноглобулины поступают в плазму, а связанные с мембраной остаются на поверхности клетки. Таким образом, итоговой фазой В-клеточного иммунитета является продукция *Ig*-антител, которая происходит постоянно. Одновременно в организме синтезируются до 105...107 антител различной специфичности. Интактный В-лимфоцит синтезирует в один час примерно 250...500 молекул *Ig*M и бóльшую часть их отдает в экстрацеллюлярную жидкость. После специфической антигенной стимуляции и трансформации лимфоцитов в плазматические клетки этот синтез возрастает в тысячи раз.

Наиболее полно изучено строение антител, представленных иммуноглобулинами класса G (рис. 4.5).

На схеме видно, что молекула *Ig*G под действием протеолитического фермента папаина расщепляется на три больших фрагмента. Два из них идентичны и обладают свойством взаимодействовать с одной молекулой антигена. Они были обозначены как Fab-фрагменты (Fragment antigen binding), связывающие антиген.

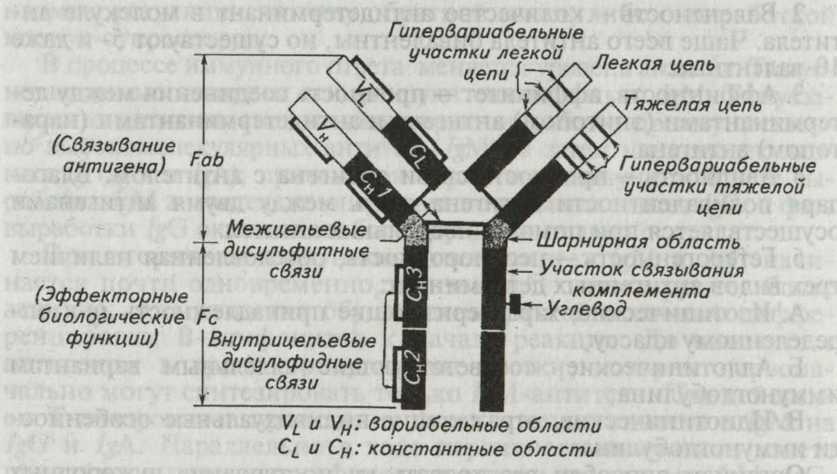


Рис. 4.5. Структура молекулы иммуноглобулина G

Третий фрагмент, содержащий углеводный компонент, был получен при изучении его свойств в кристаллическом состоянии, за что и назван Fc-фрагментом (Fragment cristalline). В дальнейшем было показано, что Fc-фрагмент взаимодействует с мембранами клеток, выполняя транспортную функцию, фиксацию Cq1 компонента комплемента и т. д.

Все иммуноглобулины — это тетрамеры, состоящие из четырех полипептидных цепей. Две из них представлены длинными (около 450 аминокислотных остатков), или тяжелыми (heavy), H-цепями, а две другие — короткими (около 220 аминокислотных остатков), или легкими (light), L-цепями. Легкие цепи являются общими для всех классов и подклассов иммуноглобулинов и могут произвольно сочетаться с любой тяжелой цепью. У большинства позвоночных легкие цепи разделяются по антигенным свойствам на два типа — «каппа» (c-тип) и «лямбда» (1-тип).

Изучение первичной структуры полипептидных цепей иммуноглобулинов показало, что N-концевые участки тяжелых и легких цепей, включающие около 100 аминокислотных остатков, обладают уникальной структурой и аминокислотной последовательностью. Они представляют собой вариабельные области (V-область) тяжелых (V_H) и легких (V_L) цепей. Указанные вариабельные области, с одной стороны, образуют антигенсвязывающие центры антител, а с другой — определяют их многообразие. Остальная (C-концевая) последовательность тяжелой и легкой цепей идентична у всех молекул данного класса или подкласса, но различна у молекул, относящихся к разным классам и подклассам. Она носит название *константная область* (C-область). В зависимости от структуры константной области тяжелых цепей молекулы иммуноглобулинов делят на классы. В настоящее время известно пять классов иммуноглобулинов, обозначаемые как *Ig*A, *Ig*M, *Ig*G, *Ig*D и *Ig*E. Тяжелые цепи иммуноглобулинов каждого класса различаются по своим физико-химическим, антигенным и иммунологическим свойствам. Эти цепи обозначаются греческими буквами в соответствии с латинским обозначением класса иммуноглобулинов: *Ig*A (a-цепь), *Ig*M (m-цепь), *Ig*G (g-цепь), *Ig*D (d-цепь) и *Ig*E (e-цепь).

В N-концевой части H- и L-цепей иммуноглобулинов имеются участки, отличающиеся чрезвычайно высокой вариабельностью (гипервариабельные участки): H1; H2; H3; L1; L2; L3. Каждый из них содержит около шести аминокислотных остатков. Вместе эти участки образуют антигенсвязывающий центр.

Цепи иммуноглобулинов состоят из доменов — структурных единиц, содержащих около 110 остатков аминокислот. Тяжелые цепи образуют четыре домена: один вариабельный и три константных, обозначаемые C_H1; C_H2; C_H3. Легкие цепи содержат по два домена — вариабельному (V_L) и константному (C_L). Каждый домен представляет собой плотно упакованную глобулу, так как аминокислотные последовательности обладают определенным

сходством друг с другом. И эти участки полипептидной цепи замыкаются внутрицепочной дисульфидной связью.

Каждый из Fab-фрагментов состоит из одной L-цепи (V_L- и C_L-домены) и половины одной H-цепи (V_H- и C_H-домены), а Fc-фрагмент образован остатками двух H-цепей, включающих C_H2 и C_H3 домены.

Классы иммуноглобулинов различаются по своим химическим и биологическим свойствам. Так, их различная скорость полимеризации выражается в том, что *Ig*G существуют в виде мономера с молекулярной массой 160 000, тогда как *Ig*A состоит из одной или двух, а *Ig*M, как правило, из пяти соответствующих субъединиц.

Биологические и иммунологические различия между классами иммуноглобулинов имеют большое практическое значение, так как они обусловливают характер реакции, следующей за образованием комплекса антиген — антитело.

Защитное действие антител может выражаться в прямом повреждении микроорганизмов или в нейтрализации синтезируемого ими токсина. Нейтрализация токсина состоит в прямой блокаде токсофорной группы антителами (антигенные и токсинные детерминанты идентичны). Однако связывание токсина и антитела может вызывать и пространственные изменения конфигурации, которые делают невозможной адсорбцию токсина на субстрате — клетке, чувствительной к токсину.

Иммуноглобулины класса G оказывают сильное нейтрализующее действие на токсины и вирусы, а также способны к преципитации, обладают опсонизирующим действием (опсонины — греч. Opsonion — снабжение пищей — антитела, в присутствии комплемента стимулирующие поглощение чужеродных частиц, бактерий, вирусов и их разрушение лейкоцитами), усиливая фагоцитоз. При умеренном нагревании *Ig*G может связываться с антителом, т. е. начинается реакция, названная *связыванием комплемента,* ответственность за которую несет Fc-фрагмент. При этом кроме непосредственной нейтрализации вирусов и токсинов *Ig*G способствуют также зависящему от комплемента фагоцитозу и внутриклеточной инактивации микроорганизмов. На долю *Ig*G приходится около 80 % всех иммуноглобулинов.

Более сложной, чем при нейтрализации токсинов, представляется роль антител в разрушении и устранении самого возбудителя. У некоторых грамотрицательных бактерий антитела в связи с неспецифически реагирующими факторами комплемента сыворотки могут вызывать бактериолиз. Антитела и комплемент, однако, не вызывают цитолиз непосредственно, а лишь изменяют вначале поверхность бактериальной клетки таким образом, что она становится доступной действию имеющегося в организме фермента лизоцима. Лизоцим реагирует с мурамилпептидом клеточной стенки и вызывает разрыв в одном или нескольких местах поверхности. Повышение давления внутри клетки, дохо-

дящее до 20 ати, приводит к тому, что микроорганизм с поврежденной стенкой лопается.

Другой путь возможного действия антител — опсонизация заключается в изменении поверхности микробной клетки таким образом, что она становится более удобной для поглощения ее фагоцитами. Как и бактериолиз, опсонизация протекает на фоне активации комплемента, вызванной реакцией антиген — антитело. В отличие от цитолиза, требующего для своего осуществления присутствия на бактериальной клетке всех девяти факторов комплемента, в опсонизации участвуют только четыре компонента комплемента $C_1...C_4$.

Особенно выражено опсонизирующее действие антител при колиинфекции новорожденных домашних животных. Большое значение имеют опсонизирующие антитела и для защиты против диплококков и стрептококков. Гладкая поверхность капсулы у диплококков мешает их поглощению фагоцитами. Лишь когда под действием антител их поверхность меняется, т. е. становится шероховатой, они могут быть фагоцитированы и затем уничтожены внутри клетки. Стрептококки поддаются фагоцитозу даже при отсутствии специфических антител, но из-за присутствия особого белка, названного М-антигеном, инактивируются не полностью. Часть их снова выходит из фагоцитов и продолжает размножаться дальше. Антитела, направленные против М-антигена патогенного типа стрептококков, способствуют внутриклеточной инактивации этих микроорганизмов.

Ведущее место в реакциях бактериолиза и опсонизации принадлежит *Ig*M. Этот класс иммуноглобулинов является самым «древним» в филогенетическом отношении. В ходе иммунного ответа вначале также появляются антитела *Ig*M-класса. У новорожденных первые антитела принадлежат к *Ig*M. В сыворотке молекулы *Ig*M существуют в виде пентамера с молекулярной массой 950 000. Пять мономерных субъединиц расположены радиально, причем Fc-фрагменты направлены к центру круга, а Fab-фрагменты — кнаружи (рис. 4.6).

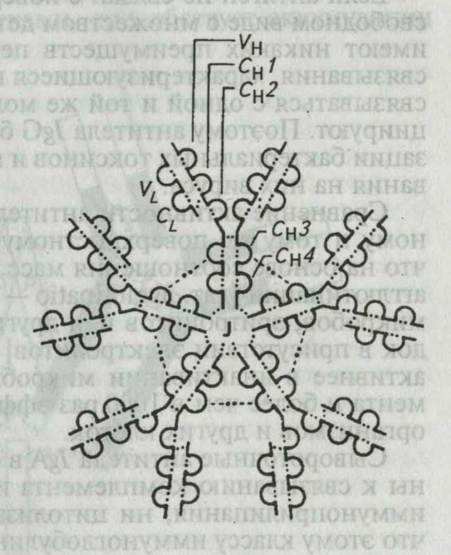


Рис. 4.6. Строение пентамерной структуры иммуноглобулина М

Поскольку *Ig*M в полной мере не способны к нейтрализации токсинов, то животные раннего постнатального периода наибо-

лее подвержены токсикоинфекциям. *Ig*M составляют примерно 3...10 % иммуноглобулинов сыворотки крови.

Характерная особенность структуры *Ig*M определяется тем, что она призвана оказывать особое защитное действие против микроорганизмов и других крупных антигенов, имеющих на своей поверхности антигенную мозаику из повторяющихся детерминантов. Антитела *Ig*M связывают соответствующий антиген каждым из своих пяти участков связывания. Такие повторы антигенных детерминантов характерны для О-антигенов из клеточной стенки грамотрицательных бактерий, жгутиков бактерий и вирусов, имеющих капсиды. Даже если каждый отдельный участок связывания проявляет лишь небольшую авидность, общая авидность всей молекулы повышается из-за суммирования нескольких таких связей.

Если антитела *Ig*M реагируют таким образом с антигеном, то при нахождении антигена близко к поверхности клетки комплемент настолько активируется, что вызывает локализованное повреждение нижележащей клеточной мембраны. Так, единственная молекула *Ig*M в силу активирования комплемента может вызвать лизис клетки (например, бактерии или эритроцита). Антитела класса *Ig*G, напротив, могут вызвать клеточный лизис путем активирования комплемента только в том случае, когда две молекулы антитела вступают в реакцию на поверхности клетки очень близко друг от друга, но для этого необходимо очень много (тысячи) молекул *Ig*G.

Если антиген не связан с поверхностью клетки, а существует в свободном виде с множеством детерминантов, то антитела *Ig*M не имеют никаких преимуществ перед *Ig*G. Напротив, их участки связывания, характеризующиеся низкой авидностью, не могут все связываться с одной и той же молекулой антитела и легко диссоциируют. Поэтому антитела *Ig*G более эффективны при нейтрализации бактериальных токсинов и при защите клеток от адсорбирования на них вируса.

Сравнение активности антител *Ig*G и *Ig*M по отношению к одному и тому же поверхностному антигену сальмонелл показало, что на основе соотношения масс последние в 20 раз активнее при агглютинации [лат. agglutinatio — склеивание в глыбки (комочки) микробов, эритроцитов или других клеток и выпадение их в осадок в присутствии электролитов] сальмонелл, более чем в 100 раз активнее в инактивации микробной клетки с участием комплемента и более чем в 1000 раз эффективнее в опсонизации микроорганизмов и других клеток.

Сывороточные антитела *Ig*A в отличие от *Ig*M и *Ig*G не способны к связыванию комплемента и поэтому не могут вызывать ни иммуноприлипания, ни цитолиза или конглютинации. Считают, что этому классу иммуноглобулинов принадлежит функция защиты организма от проникновения возбудителя и развития инфекции. Этот класс иммуноглобулинов участвует в элиминации пи-

щевых и других чужеродных антигенов, которые могут проникнуть в организм через слизистые оболочки, а также в регуляции иммунного ответа на эти антигены.

Иммуноглобулины А составляют лишь 10...15 % всех иммуноглобулинов сыворотки. Однако они преобладают в экстраваскулярных секретах. Большая часть *Ig*A в слюне, слезах, пищеварительных соках, секретах слизистой носа находится в виде секреторного *Ig*A (S*Ig*A), т. е. полимерной формы, состоящей из двух *Ig*A-мономеров, соединяющей молекулы гликопротеина, называемого *секреторным компонентом*. Биологическая роль секреторного компонента сводится к повышению устойчивости *Ig*A от разрушения протеолитическими ферментами (рис. 4.7).

Иммуноглобулины Е — это мономеры, содержание которых в сыворотке крови ничтожно мало — 0,00005...0,0003 г/л, или 0,002 % общего количества *Ig*. За сутки их синтезируется 0,02 мг/кг; период полураспада в сыворотке крови составляет 2...3 сут, а в коже — 9...14 сут. К классу *Ig*E относится основная масса аллергических антител-реагинов. Уровень их значительно повышается у организмов, страдающих аллергией и зараженных гельминтами. *Ig*E связываются с Fc-рецепторами тучных клеток и базофилов. При контакте с аллергеном образуются мостики *Ig*E — антиген — *Ig*E, что сопровождается поступлением ионов кальция в клетку-мишень, активацией в ней биохимических процессов и выделением биологически активных веществ, вызывающих аллергические реакции немедленного типа. Эозинофильный хемотаксический фактор, выделяемый тучными клетками, способствует аккумуляции

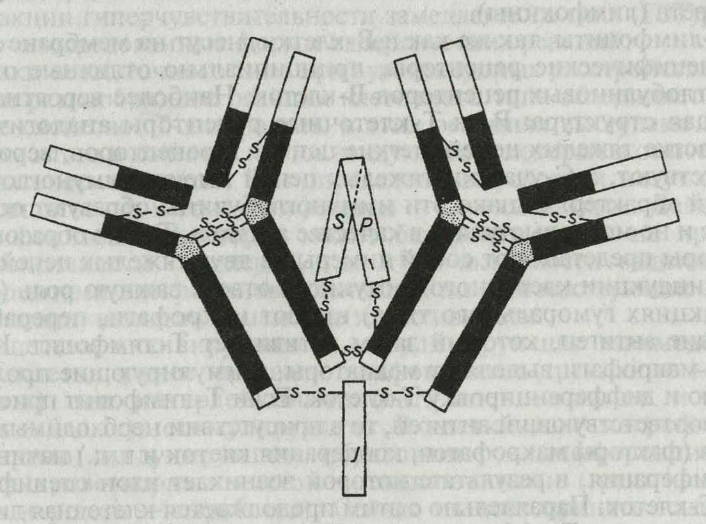


Рис. 4.7. Схема строения секреторного иммуноглобулина А

эозинофилов и деструкции гельминтов. Предполагается также, что *Ig*E, покрывая паразита, аккумулирует макрофаги благодаря Fc-рецепторам этих клеток.

Иммуноглобулины D — это мономеры; их содержание в крови составляет 0,03...0,04 г/л, или до 1 % общего количества иммуноглобулинов. В сутки их синтезируется от 1 до 5 мг/кг, а период полураспада колеблется в пределах 2...8 сут. *Ig*D участвуют в развитии местного иммунитета, обладают антивирусной активностью, в редких случаях активируют комплемент. Плазматические клетки, секретирующие *Ig*D, локализуются преимущественно в миндалинах и аденоидной ткани. *Ig*D выявляются на В-клетках, отсутствуют на моноцитах, нейтрофилах и Т-лимфоцитах. Полагают, что *Ig*D участвуют в дифференцировке В-клеток, способствуют развитию антиидиотипического ответа, участвуют в аутоиммунных процессах.

Основная масса *Ig*M и *Ig*D находится в плазме, а *Ig*G и *Ig*A распределяются примерно в одинаковых соотношениях между плазмой и межсосудистой тканью.

4.2.5. ИММУННЫЙ ОТВЕТ КЛЕТОЧНОГО ТИПА

Если в иммунных реакциях гуморального типа антитела выступают в роли эффекторов, то иммунный ответ клеточного типа базируется на активности Т-лимфоцитов. Часть из них оказывает непосредственное воздействие на антиген (например, клетки-киллеры), а другие влияют опосредованно через медиаторы иммунного ответа (лимфокины).

Т-лимфоциты, так же как и В-клетки, несут на мембране антигенспецифические рецепторы, принципиально отличные от иммуноглобулиновых рецепторов В-клеток. Наиболее вероятна следующая структура: В- и Т-клеточные рецепторы аналогичны в V-участке тяжелых цепей, легкие цепи у Т-рецепторов, вероятно, отсутствуют, а С-участки тяжелых цепей имеют иммуноглобулиновый характер. Однако эти иммуноглобулины образуют особый класс и не могут выступать в качестве антител. Таким образом, рецепторы представляют собой димеры из двух тяжелых цепей.

В индукции клеточного иммунного ответа важную роль (как и в реакциях гуморального типа) играют макрофаги, перерабатывающие антиген, который затем активирует Т-лимфоцит. Кроме того, макрофаги выделяют медиаторы, стимулирующие пролиферацию и дифференцировку Т-клеток. Если Т-лимфоцит присоединил соответствующий антиген, то в присутствии необходимых факторов (факторы макрофагов, кооперация клеток и т. д.) начинается пролиферация, в результате которой возникает клон специфических Т-клеток. Параллельно с этим продолжается клеточная дифференцировка на Т-эффекторы или Т-клетки памяти.

Иммунизацию, вызванную контактом с антигеном и связанную с развитием иммунного ответа клеточного типа, принято называть *сенсибилизацией.* Этот термин используется как для обозначения самого процесса, так и для характеристики обусловленного им состояния.

Большой интерес вызывает изучение взаимодействия субпопуляций Т-клеток. Субпопуляции каких Т-лимфоцитов кооперируются в иммунном ответе? В первую очередь так называемые клетки-индукторы — Т-лимфоциты, активированные обработанным антигеном и макрофагальными факторами. Эти лимфоциты приобретают способность к выработке интерлейкина-2 (IL-2), который стимулирует другие Т-клетки (предшественники клеток-киллеров, супрессоров, хелперов) в том случае, если примерно за сутки до этого антиген и макрофагальные факторы стимулировали их к выработке соответствующих IL-2-рецепторов. В других случаях активированные антигеном Т-лимфоциты оказывают стимулирующее (хелперы) или ингибирующее (супрессоры) действие на клетки-индукторы.

Иммунные реакции клеточного типа играют важную роль во многих защитных реакциях организма, а также при различных видах патологии. К ним можно отнести:

реакции клеточного типа на внутриклеточные микроорганизмы, прежде всего вирусы, грибы и бактерии;

цитотоксические эффекты лимфоцитов на пересаженные клетки тканей и органов;

разрушение опухолевых клеток активированными Т-лимфоцитами;

реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), клеточно-опосредованные формы аллергических реакций;

реакции клеточного типа при аутоиммунных расстройствах.

Эти разнообразные реакции клеточного типа объединяет одно общее свойство: Т-лимфоциты в этих реакциях выступают в конечном итоге в качестве клеток-индукторов, которые в отличие от плазматических клеток при определенных условиях могут опять превращаться в малые лимфоциты — клетки памяти. Действие Т-лимфоцитов-эффекторов может базироваться как на прямой цитотоксичности (киллеры), так и на активности выделяемых лимфоцитами лимфокинов, влияющих на соответствующие клетки-мишени, вызывая изменение их активности.

Вещества, активирующие и координирующие взаимодействие Т-клеток, ранее называли лимфокинами (греч. kineo — возбуждать) или интерлейкинами (лат. inter — взаимно и греч. leukos — белые); стимулирующие В-клетки или макрофаги — факторами; индуцирующие образование и дифференциацию других кроветворных клеток — гемопоэтинами (греч. haima — кровь и poiesis — выработка). Сейчас их всех принято называть цитокинами (рис. 4.8).

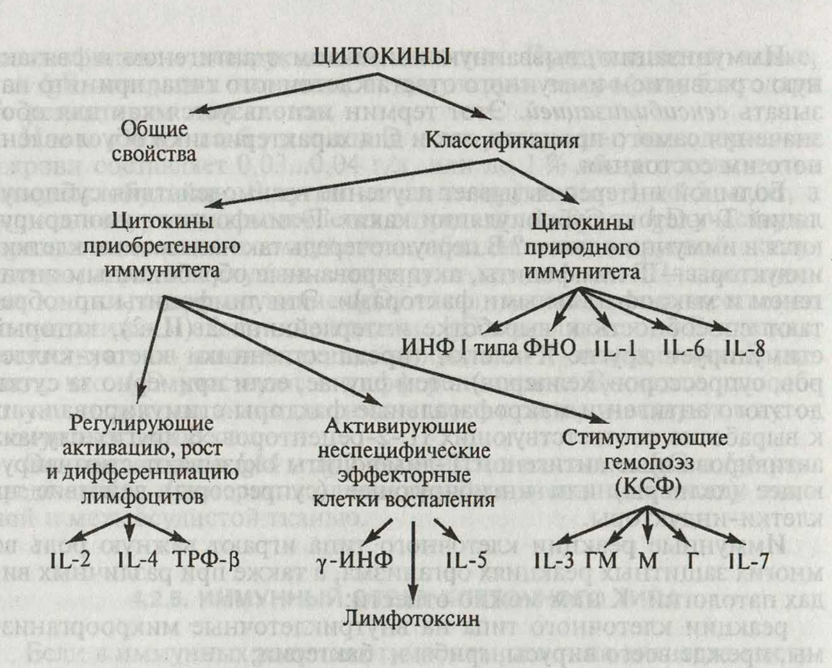


Рис. 4.8. Характеристика цитокинов

Цитокины по структуре — протеины, по эффекту действия — медиаторы. Вырабатываются при иммунных реакциях, регулируют и стимулируют их. Обладают потенциирующим и аддитивным действием, т. е. стимулируют образование идентичных и других видов цитокинов. Быстро синтезируясь и выделяясь, они в короткие сроки расходуются. При угасании иммунной реакции синтез цитокинов прекращается. Цитокины полифункциональны: повышают метаболизм и регулируют деление клеток-мишеней; стимулируют рост и дифференциацию незрелых лимфоцитов и костномозговых клеток, оказывая влияние также и на созревшие клетки.

Различают цитокины, обусловливающие приобретенный и естественный иммунитет.

Цитокины приобретенного иммунитета. Все цитокины, обусловливающие приобретенный иммунитет, подразделяют на три группы:

регулирующие активацию, рост и дифференциацию лимфоцитов;

активирующие неспецифические эффекторные клетки воспаления;

стимулирующие гемопоэз.

К *первой группе* относят интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-4 (IL-4), трансформирующий рост-фактор β (ТРФ-β). Ключевая

роль из них принадлежит IL-2. Вырабатывается он Т-хелперами и Т-супрессорами при воздействии антигенов. Представляет собой гликопротеид с молекулярной массой 14...17 кД. Пик его секреции наступает через 4 ч. Синтез IL-2 снижается по мере разрушения антигена и прекращается при полной его элиминации. Высокие концентрации IL-2 ускоряют рост нормальных киллеров и усиливают их цитолитический эффект, стимулируют образование на Т-клетках специфических к нему рецепторов, связываясь с которыми, активируют их созревание. Кроме того, IL-2 активирует рост В-клеток и повышает синтез антител. Чувствительны к нему и незрелые Т-лимфоциты, для которых он может являться фактором роста. Обнаружены рецепторы к IL-2 и у мононуклеарных фагоцитов. Воздействие IL-2 повышает чувствительность незрелых костномозговых клеток ко многим цитокинам.

IL-4 — полипептид с молекулярной массой 20 кД, продуцируется Т-хелперами. Оказывает медиаторное действие на четыре типа клеток, являясь фактором роста и дифференциации В-лимфоцитов (вначале стимулирует образование *Ig*G и *Ig*M, а впоследствии *Ig*E), активатором и стимулятором различных субпопуляций Т-клеток в тимусе, фактором роста стволовых клеток, а в синергизме с IL-3 — стимулятором их пролиферации, активатором макрофагов.

ТРФ-β — полипептид с молекулярной массой около 28 кД, продуцируется многими клетками. Являясь антагонистом целого ряда цитокинов, как правило, ингибирует рост клеток, в частности подавляет процесс пролиферации Т-лимфоцитов и приостанавливает иммунный ответ при некоторых опухолях, тормозит активацию макрофагов, регулирует взаимодействие полиморфноядерных лейкоцитов при воспалительных процессах, индуцирует развитие капилляров, переключает процесс антителообразования на выработку *Ig*AS.

Вторая группа цитокинов включает в себя гамма-интерферон (γ-ИНФ), лимфотоксин и интерлейкин-5 (IL-5). Все они являются полипептидами с молекулярной массой 20...25 кД.

γ-ИНФ продуцируется Т-хелперами и почти всеми супрессорами. Является активатором мононуклеарных фагоцитов. Стимулирует процесс переваривания поглощенных микроорганизмов и опухолевых клеток. Индуцирует экспрессию антигенов МНС, способствует распознаванию чужеродных антигенов, созреванию и дифференциации Т- и В-лимфоцитов, стимулирует процесс образования антител. Активирует нейтрофилы, нормальные киллеры, эндотелиальные клетки.

Лимфотоксин вырабатывается активированными Т-лимфоцитами. Имеет сходство с фактором некроза опухолей и общие с ним рецепторы. Стимулирует лизис клеток-мишеней, активирует нейтрофилы и эндотелиальные клетки, повышает проницаемость капилляров.

IL-5 секретируется активированными Т-хелперами и стволовыми клетками. В синергизме с IL-2 и IL-4 стимулирует рост и дифференциацию В-клеток. Повышает синтез антител, особенно *Ig*A. Обладает исключительной способностью активировать рост и дифференциацию эозинофилов и таким образом усиливает их гельминтоцидное действие.

К *третьей группе* относятся два интерлейкина — IL-3 и IL-7 и три колониестимулирующих фактора (КСФ) — гранулоцитарно-0-макрофагальный (ГМ), моноцитарно-макрофагальный (М) и гранулоцитарный (Г). Все цитокины, стимулирующие гемопоэз, являются полипептидами с молекулярной массой 20...40 кД. При этом IL-3 продуцируется Т-клетками, IL-7 — фибробластами и стромальными костномозговыми клетками, ГМ КСФ, М КСФ и Г КСФ — мононуклеарными фагоцитами, эндотелиальными клетками, фибробластами.

IL-3 и ГМ КСФ индуцируют рост и дифференциацию незрелых костномозговых клеток в разные типы клеток миелоидного ряда (последний к тому же ускоряет процесс созревания предшественников гранулоцитов и мононуклеарных макрофагов). М КСФ вызывает дифференциацию гемопоэтических клеток-предшественников в мононуклеарные фагоциты, Г КСФ — в нейтрофиты, а IL-7 — в В-лимфоциты.

Цитокины природного иммунитета. В группу цитокинов природного иммунитета входят интерферон I типа, фактор некроза опухолей, IL-1, IL-6 и семейство низкомолекулярных цитокинов воспаления IL-8.

Различают две серологические группы интерферона (ИНФ) I типа (англ. interfere — препятствовать) — α и β. α-ИНФ — это семейство 20 гликопротеидов с молекулярной массой около 18 кД, β-ИНФ — гликопротеид с молекулярной массой 20 кД. Отличаясь по структуре, они обладают одинаковым механизмом действия. В норме α-ИНФ продуцируется мононуклеарными фагоцитами, а β-ИНФ – фибробластами. Защитное действие ИНФ I типа сводится к ингибированию репликации РНК или ДНК под воздействием олигоаденилатсинтетазы, которую продуцируют интерферонсодержащие клетки. ИНФ I типа усиливает действие нормальных киллеров, индуцирует экспрессию антигенов МНС класса I и, наоборот, подавляет формирование тех же антигенов класса II.

Фактор некроза опухолей (ФНО) – разрушающий опухоли. Быстрее всего продуцируется под влиянием липополисахаридов грамотрицательных бактерий. ФНО обладает свойствами пирогена и подобно IL-1 повышает температуру тела, стимулирует секрецию IL-1 и IL-6 моноцитами и эндотелиальными клетками.

IL-6 и семейство низкомолекулярных цитокинов воспаления— полипептиды; молекулярная масса IL-8 8...10 кД, а IL-6 до 26 кД. Секретируются при воздействии инфекционных агентов главным образом активированными мононуклеарными фагоцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками, реже — Т-клетками.

IL-1 — неспецифический медиатор воспалительной реакции. Его выработка запускается продуктами распада бактериальных клеток и фактором некроза опухолей. IL-1 стимулирует процесс пролиферации Т-клеток, рост и дифференциацию В-клеток. В больших количествах обладает пирогенными свойствами, индуцирует синтез белков острой фазы воспаления.

IL-6 продуцируется вслед за секрецией IL-1 и фактора некроза опухолей. В его синтезе как посредники участвуют активированные Т-лимфоциты. IL-6 индуцирует выработку фибриногена, С-реактивного белка и других белков острой фазы воспаления, является активатором роста и дифференциации В-клеток, стимулятором Т-клеток.

IL-8, или низкомолекулярные цитокины воспаления, продуцируются под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, главным образом фактора некроза опухолей и IL-1. Активируют нейтрофилы, в меньшей степени другие гранулоциты, вызывают их хемотаксис в очаге воспаления.

4.3. ФАКТОРЫ ЕСТЕСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Выделяют следующие факторы естественной резистентности (рис. 4.9).

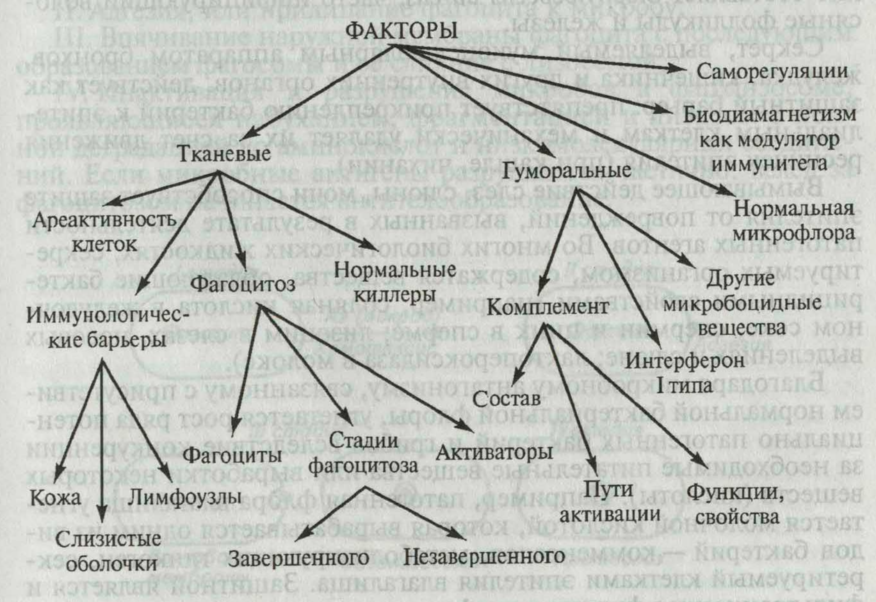


Рис. 4.9. Механизмы естественной резистентности

естественные барьеры — кожа, слизистые оболочки, первые вступают в контакт с возбудителем инфекций;

система фагоцитов, включающая нейтрофилы и макрофаги;

система комплемента (совокупность сывороточных белков), тесно взаимодействующих с фагоцитами;

интерфероны;

различные вещества, чаще всего белковой природы, участвующие в реакциях воспаления, фибринолиза и свертывания крови. Некоторые из них (лизоцим) обладают прямым бактерицидным действием;

систему естественных (нормальных) киллеров, не обладающих антигенной специфичностью (Т- и К-киллеры).

4.3.1. ЕСТЕСТВЕННЫЕ БАРЬЕРЫ

Главная роль в обеспечении барьерной функции отводится коже, которая, будучи неповрежденной, непроницаема для большинства инфекционных агентов. Способность кожи к десквамации клеток обеспечивает механическое удаление агента. Воздействие молочной кислоты и жирных кислот, содержащихся в поте и секретах сальных желез и обусловливающих низкое значение pH, оказывается губительным для большинства бактерий. Исключение составляет *Staphylococcus aureus*, часто инфицирующий волосяные фолликулы и железы.

Секрет, выделяемый мукоцеллюлярным аппаратом бронхов, желудка, кишечника и других внутренних органов, действует как защитный барьер: препятствует прикреплению бактерий к эпителиальным клеткам и механически удаляет их за счет движения ресничек эпителия (при кашле, чихании).

Вымывающее действие слез, слюны, мочи способствует защите эпителия от повреждений, вызванных в результате деятельности патогенных агентов. Во многих биологических жидкостях, секретируемых организмом, содержатся вещества, обладающие бактерицидными свойствами (например, соляная кислота в желудочном соке; спермин и цинк в сперме; лизоцим в слезах, носовых выделениях и слюне; лактопероксидаза в молоке).

Благодаря микробному антагонизму, связанному с присутствием нормальной бактериальной флоры, угнетается рост ряда потенциально патогенных бактерий и грибов вследствие конкуренции за необходимые питательные вещества или выработки некоторых веществ (кислоты). Например, патогенная флора влагалища угнетается молочной кислотой, которая вырабатывается одним из видов бактерий — комменсалов, метаболизирующих гликоген, секретируемый клетками эпителия влагалища. Защитной является и фильтрационная функция лимфатических узлов.

Если же микроорганизмы все же преодолевают эти естественные барьеры макроорганизма, то в действие вступают следующие два способа защиты: разрушение их ферментами либо «поедание» клетками — фагоцитоз.

4.3.2. СИСТЕМА ФАГОЦИТОВ

И. И. Мечников определил, что ее представляют два типа клеток: микрофаги (полиморфноядерные нейтрофилы) и макрофаги, трансформирующиеся из моноцитов, которые задерживаются в тканях. Они образуют систему мононуклеарных фагоцитов.

Всем фагоцитам присущи следующие функции: миграция и хемотаксис; адгезия и фагоцитоз; цитотоксичность; секреция гидролаз и других биологически активных веществ.

Защитную функцию клеток, способных поглощать и переваривать микробы, впервые показал И. И. Мечников и назвал это явление фагоцитозом.

Различают фагоцитоз завершенный и незавершенный. Фагоцитарная реакция осуществляется поэтапно. *Завершенный фагоцитоз*, заканчивающийся полным разрушением микроорганизма, включает четыре стадии (рис. 4.10):

I. Положительный таксис, или приближение фагоцита к микробу;

II. Адгезия, или прилипание фагоцита к микробу;

III. Впячивание наружной мембраны фагоцита с последующим образованием фагосомы и ее слияние с лизосомой;

IV. Инактивация и разрушение микробов в фаголизосоме, проявляющиеся набуханием, фрагментацией и лизисом с полной деградацией до аминокислот и низкомолекулярных соединений. Если микробные антигены разрушаются частично, вслед за фагоцитозом начинается антителообразование.

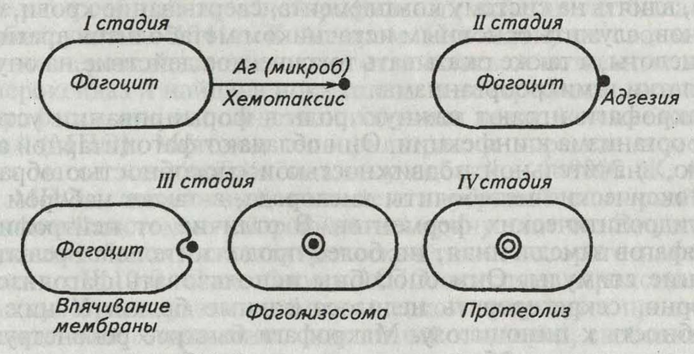


Рис. 4.10. Стадии завершенного фагоцитоза

Некоторые виды микроорганизмов и особенно поглощенные вирусы проявляют большую устойчивость к лизосомальным антимикробным веществам или даже размножаются внутри фагоцита. Такой *незавершенный вид фагоцитоза* чаще наблюдается в нейтрофилах и заканчивается их гибелью или фагоцитированные микробы выталкиваются из них. Нередко гранулоциты с размножившимися в них бактериями становятся объектом фагоцитоза для макрофагов. Следует подчеркнуть, что в отличие от нейтрофилов, которые поглощают и переваривают в основном истинных бактерий, макрофаги фагоцитируют спирохеты, актиномицеты, грибы, простейшие, вирусы, атрофирующиеся, омертвевшие или злокачественные переродженные клетки.

Нейтрофилы (полиморфноядерные лейкоциты) — короткоживущие клетки, способные к хемотаксису и фагоцитозу. В нейтрофилах различают три типа гранул:

первичные, азурофильные, содержат набор разнообразных гидролаз — A,D,E катепсины, 5-нуклеотидазу, бета-галактозидазу, арилсульфатазу, бета-глюкуронидазу, эластазу, коллагеназу, катионные белки, миелопероксидазу, лизоцим, кислые мукополисахариды;

вторичные «специфические» гранулы содержат лактоферрин, лизоцим, щелочную фосфатазу, белок, связывающий витамин B_{12};

третичные гранулы похожи на обычные лизосомы и содержат кислые гидролазы.

Таким образом, гранулы нейтрофилов содержат набор ферментов, достаточный для деградации всех или многих липидов, полисахаридов и белков чувствительных бактерий, что приводит к их значительному повреждению в считанные часы.

Моноциты и макрофаги отличаются высокой фагоцитарной активностью. Продукты этих клеток — монокины — действуют на многие клетки других типов. Моноциты могут участвовать как в воспалительных, так и противовоспалительных процессах: способствовать созреванию предшественников лейкоцитов, влиять на систему комплемента, свертывание крови, обмен кининов, служить основным источником метаболитов арахидоновой кислоты, а также оказывать токсическое действие на опухолевые клетки и микроорганизмы.

Макрофаги играют важную роль в формировании устойчивости организма к инфекции. Они обладают фагоцитарной активностью, значительной подвижностью и способностью образовывать токсические метаболиты кислорода, а также набором мощных гидролитических ферментов. В отличие от нейтрофилов у макрофагов замедленная, но более продолжительная реакция на внешние стимулы. Они способны использовать фаголизосомы повторно, секретировать нелизосомальные белки. У них выше способность к пиноцитозу. Макрофаги быстрее реконструируют плазматическую мембрану, но характер их бактерицидного дей-

ствия во многом сходен с таковым у нейтрофилов: включает интернализацию микроорганизмов, слияние фагосом с лизосомами и активацию метаболитов кислорода при уничтожении микроорганизмов.

Между моноцитами и макрофагами обнаружено много различий: прежде всего эти клетки отличаются по ферментативной активности и способности к фагоцитозу. При дифференцировке моноцитов в макрофаги у них исчезают азурофильные гранулы, в результате более заметными становятся лизосомы, содержащие гидролитические ферменты. Поверхность макрофагов более складчатая и на ней больше рецепторов для *Ig* и комплемента.

Макрофаги (и, в меньшей степени, неактивированные моноциты) продуцируют разнообразные соединения: компоненты комплемента, пропердин, факторы В и D. Гепатоциты производят многие из этих белков в значительно больших количествах, однако макрофаги обеспечивают локальный синтез белков комплемента в экссудатах.

Макрофаги продуцируют растворимые белки — монокины. К ним относятся: интерлейкин-1 (IL-1), лейкоцитарный пироген; фактор, активирующий фибробласты и пролиферацию гладкомышечных клеток, интерферон; факторы, стимулирующие пролиферация клеток капилляров; факторы, влияющие на образование колоний гранулоцитов, эритроцитов, макрофагов, мегакариоцитов; фактор роста Т-клеток; фактор дифференцировки В-клеток; белки, убивающие опухолевые клетки; белок, супрессирующий Т- и В-клетки.

Макрофаги продуцируют большое количество биологически активных веществ (БАВ): простагландины (PGE2), тромбоксан 2, лейкотриены В и С, причем в значительно больших количествах, чем нейтрофилы. Миелопероксидаза нейтрофилов и макрофагов эффективно уничтожает микроорганизмы, может играть существенную роль в уничтожении агентов, вызывающих хронические гранулематозные инфекции.

П е р о к с и д а з а в нейтрофильных лейкоцитах была впервые обнаружена в 1941 г. К. Агнером. Поскольку по своим свойствам эта пероксидаза несколько отличалась от остальных животных пероксидаз и найдена пока только в нейтрофилах, моноцитах и макрофагах, она впоследствии получила название «миелопероксидаза» (МПО). Методом гель-фильтрации определена молекулярная масса миелопероксидазы: у собаки — 149000 (К. Агнер, 1958). МПО — это важный компонент внутрилейкоцитарной микробоцидной системы нейтрофильных гранулоцитов. Это железосодержащий белок, изоэлектрическая точка которого находится в области pH 10,0. Способность МПО окислять пероксидом водорода субстраты различной химической природы и продуцировать альдегиды, хлорамины, синглетный кислород, свободные радикалы и другие высокоактивные антимикробные агенты является

биохимической основой иммунитета, главная роль в котором принадлежит нейтрофильным лейкоцитам.

Еще в 1931 г. было доказано, что пероксидаза и пероксид водорода значительно усиливают антимикробную активность ряда фенолов посредством перевода их в соответствующие хиноны. В дальнейшем выяснили, что миелопероксидаза в присутствии пероксида водорода и окисляемого кофактора действует против различных микроорганизмов и их токсинов. Доказано, что миелопероксидаза, пероксид водорода и окисляемый кофактор составляют антимикробную систему в лейкоцитах. В системе миелопероксидаза — пероксид водорода — галоген (кроме фтора) ионы галогенов взаимозаменяемы.

Система МПО — H_2O_2 — йодид. Из всех галогенов йод считается наиболее эффективным кофактором при осуществлении миелопероксидазной системной антимикробной функции. Для эквивалентного антибактериального эффекта требуется или одна часть йодида, или 15 частей бромида, или 200 частей хлорида. Антимикробным действием обладает не только вся система МПО — H_2O_2 — галоген в целом, но и некоторые ее компоненты. Агнер (1947) первым установил, что эта система йодинирует молекулы бактериальных ядов при их обеззараживании. Клебанов (1967) доказал, что антимикробная система МПО — H_2O_2 — йодид обусловлена йодинацией микроорганизмов. Была доказана зависимость фиксации йодида фагоцитами, поглощающими бактерии, от содержания в них миелопероксидазы. Моноциты способны фиксировать йодид, но нейтрофилы, где содержится наибольшее количество миелопероксидазы, наиболее эффективно фиксируют йодид. При высоких бактериальных нагрузках активность нейтрофилов выше, чем у моноцитов. Полная антибактериальная функция системы МПО — H_2O_2 — йодид соответствует антивирусной и антигрибной.

Система МПО — H_2O_2 — хлорид. О переокислительном окислении хлорида впервые сообщил Агнер (1941). В настоящее время доказана активность системы МПО — H_2O_2 — хлорид против бактерий, микоплаз и вирусов. Антимикробная активность этой системы осуществляется за счет переокислительного дезаминирования и декарбоксилирования микроорганизмов. МПО катализирует образование $HOCl$ из Cl и H_2O_2. $HOCl$ реагирует с аминокислотами с образованием хлораминов. Хлорамины нестабильны и распадаются на NH_3, CO_2, Cl и соответствующие альдегиды.

Существует определенная взаимосвязь и взаимодействие всех систем, выполняющих функции борьбы с чужеродными агентами. Так, продукты деградации *Ig*G стимулируют увеличение уровня активности МПО. Агрегаты иммуноглобулинов, образующиеся при их окислительной деструкции, стимулируют дыхательный взрыв и секреторную дегрануляцию нейтрофилов с выделением МПО. Агрегаты оказывают и прямое воздействие на нейтрофилы, а также

активируют систему комплемента. Последнее определяет образование стимуляторов дегрануляции этих клеток.

На основании данных о способности МПО вызывать секрецию содержимого тромбоцитов высказывается предположение об участии МПО в процессах межклеточной коммуникации. Следует отметить, что пероксидаза слюны обладает способностью стимулировать митогенную активность лимфоцитов.

МПО играет роль в регуляции дыхательного взрыва. Один из продуктов миелопероксидазной реакции тормозит НАД-Н-оксидазу, ответственную за образование супероксидного радикала. Такой вывод сделан на основании сопоставления скорости генерации O_2^- и O_2 на препаратах нейтрофилов человека, инкубируемых в присутствии и в отсутствие антимиелопероксидазных антител.

МПО нейтрофилов может служить фактором усиления антимикробного потенциала мононуклеарных фагоцитов клетки второй очереди при воспалительном процессе, а также и фактором потенцирования протеолиза деструктивных процессов в тканях. Так, она инактивирует ингибитор сериновых протеиназ — α-1-антитрипсин и SH-протеиназ путем тиолдисульфидного обмена и в то же время обладает способностью активизировать латентные формы металлопротеиназ нейтрофилов — коллагеназы и желатиназы.

Набор протеолитических ферментов макрофагов похож на соответствующий набор нейтрофилов, но активность протеаз в них существенно выше. Одним из ферментов, характерных для макрофагов, является ангиотензинконвертаза, катализирующая превращение ангиотензина-I в ангиотензин-II, реакцию инактивации брадикинина.

На макрофагах имеются рецепторы фибрина и продуктов деградации фибрина, способствующие более тесному взаимодействию клеток с продуктами свертывания. Макрофаги продуцируют заметное количество фибронектина, участвующего в клеточной адгезии, распластывании и движении клеток, а также содержат центры связывания коллагена и клеток, обладающих значительной хемотаксической активностью для фибробластов, что играет важную роль при восстановлении поврежденных тканей.

4.3.3. СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА, ПРОПЕРДИН

Комплементом называют большую группу взаимодействующих между собой белков и гликопротеинов крови, имеющихся у всех позвоночных. Эти белки участвуют в воспалительных процессах, опсонизируют чужеродные материалы для их последующего фагоцитоза и опосредуют непосредственное уничтожение клеток и микроорганизмов.

Комплемент — одна из важнейших полифункциональных систем организма. С одной стороны, его можно расценить как принципиальный эффектор антителозависимых реакций, а с другой — комплемент выступает как основная система — амплификатор воспалительных реакций.

Ферментативная система комплемента состоит по меньшей мере из 12 видов белков — проэнзимов плазмы крови, присутствующих в различных концентрациях в нормальной плазме. Белки системы комплемента составляют около 10 % глобулиновой фракции сыворотки крови. Система комплемента включает 9 компонентов классического пути активации и 3 — дополнительных, альтернативного пути. По данным работы У. Герберта (1974), все четыре основных компонента комплемента имеются в сыворотке крови, но не у каждого вида животных. Так, у собак и кошек нет С2 компонента, из-за чего их комплемент не является литическим.

Общепринятый взгляд на комплемент как каскад молекулярных реакций базируется на достаточно глубоком изучении механизмов его действия. Процесс активации комплемента основан на принципе ограниченного протеолиза. В несколько последовательных стадий происходит активация предшественника, или зимогена, в протеазу, которая расщепляет субстрат — белок плазмы. При этом высвобождается активирующий пептид; генерируется новая или изменяется специфичность уже активированной протеазы. Этот вновь образованный протеолитический фермент, в свою очередь, расщепляет еще один белок плазмы, давая начало следующей протеолитической активности, и т. д. Для процесса протеолиза свойственно лавинообразное усиление, когда одна молекула активированного фермента воздействует на большое число молекул субстрата, что и обеспечивает самоактивацию процесса с момента поступления первичного сигнала. Основные биологические функции комплемента присущи его субкомпонентам.

Одной из наиболее изученной функций комплемента является его участие в иммунных реакциях. Компонент комплемента С3 способствует прочной фиксации антитела на антигене (но не увеличивает сродства антигена с антителом), вызывает хемотаксис лейкоцитов, активирует фагоцитоз и клетки иммунной памяти. Комплемент участвует в процессе цитолиза: двойной слой липидов клеточной мембраны является мишенью для цитотоксического действия комплемента. Терминальные протеины из системы комплемента С5в, С9, последовательно реагируя один с другим, внедряются в двойной слой липидов, повреждая клеточную мембрану, образуя трансмембранные каналы, обеспечивая через билипидный слой клетки двустороннее движение ионов воды. Мембрана повреждается, и клетка гибнет. Так, в частности, осуществляется киллинг чужеродных микроорганизмов (рис. 4.11).

В ходе активации комплемента образуется ряд фрагментов, пептидов, играющих важную роль в процессах воспаления, фаго-

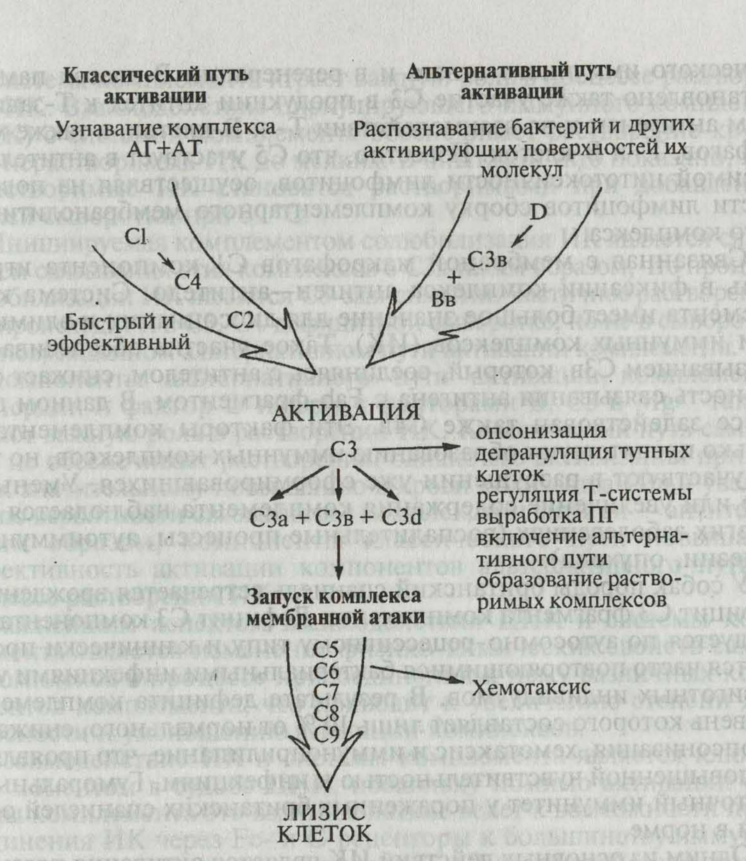


Рис. 4.11. Система комплемента

цитоза и аллергических реакциях. Так, пептиды C3a и C5a обладают свойствами анафилотоксина. Присоединяясь к тучным клеткам и базофилам, они индуцируют выделение гистамина. Связываясь с тромбоцитами, C3a вызывает секрецию серотонина. Анафилотоксическая активность C3a и C5a легко разрушается под воздействием карбоксипептидазы В, которая отщепляет от этих пептидов аргинин. Образующиеся продукты приобретают свойства хемоаттрактантов в отношении полиморфноядерных клеток, эозинофилов и моноцитов. Другой пептид — C3в является сильным опсонином для полиморфноядерных клеток и макрофагов. Рецепторы к этому пептиду обнаружены и на других клетках: В-лимфоцитах и моноцитах. Наличие на В-лимфоцитах рецепторов для C3 используется в качестве одного из основных маркеров этой популяции. Взаимодействие C3 и его субкомпонентов (C3в, C3c, C3d) с В-лимфоцитами играет определенную роль в индукции специ-

фического иммунного ответа и в регенерации В-клеток памяти. Установлено также участие С3 в продукции антител к Т-зависимым антигенам и во взаимодействии Т- и В-клеток, а также макрофагов, Т- и В-клеток. Известно, что С5 участвует в антителозависимой цитотоксичности лимфоцитов, осуществляя на поверхности лимфоцитов сборку комплементарного мембранолитического комплекса.

Связанная с мембраной макрофагов С1 компонента играет роль в фиксации комплекса антиген—антитело. Система комплемента имеет большое значение для диссоциации и элиминации иммунных комплексов (ИК). Такое участие обеспечивается связыванием С3в, который, соединяясь с антителом, снижает способность связывания антигена с Fab-фрагментом. В данном процессе задействован также С4в. Эти факторы комплемента не только препятствуют образованию иммунных комплексов, но также участвуют в разрушении уже сформировавшихся. Уменьшение или увеличение содержания комплемента наблюдается при многих заболеваниях (воспалительные процессы, аутоиммунные болезни, опухоли).

У собак породы британский спаниель встречается врожденный дефицит С3 фрагмента комплемента. Дефицит С3 компонента наследуется по аутосомно-рецессивному типу и клинически проявляется часто повторяющимися бактериальными инфекциями у гомозиготных индивидуумов. В результате дефицита комплемента, уровень которого составляет лишь 10 % от нормального, снижаются опсонизация, хемотаксис и иммуноприлипание, что проявляется повышенной чувствительностью к инфекциям. Гуморальный и клеточный иммунитет у пораженных британских спаниелей остается в норме.

Одним из основных действий ИК является активация плазменных компонентов системы комплемента и иммунокомпетентных клеток. Комплемент играет важную роль в выведении ИК из организма, поэтому способность ИК взаимодействовать с компонентами классического либо альтернативного пути системы комплемента в конечном итоге определяет характер воспаления и тканевого повреждения в организме.

Источником комплемента являются клетки нескольких типов, включая тканевые макрофаги, гепатоциты, кератиноциты, клетки слизистой оболочки толстой кишки, эндотелиальные клетки, полиморфноядерные лейкоциты. Печень является источником более чем 90 % плазменных белков, а макрофаги — основным источником тканевого комплемента, особенно в условиях воспаления. Интенсивность биосинтеза этих компонентов может существенно меняться в зависимости от количества и типа ИК, находящихся в циркуляции. На синтез компонентов комплемента помимо ИК влияют системно действующие гормоны, интерлейкины и биологически активные соединения.

Система комплемента играет важную роль в процессе растворения ИК. Взаимодействие циркулирующего иммунного комплекса (ЦИК) с системой комплемента обеспечивает растворение крупных нерастворимых ИК до мелких. В опытах in vitro показано, что нерастворимые ИК становятся растворимыми при добавлении свежей сыворотки при 37 °С.

Инициируемая комплементом солюбилизация ИК является следствием связывания этих комплексов с С3в таким образом, что процесс солюбилизации ИК является С3-зависимыми. Частичное растворение ИК происходит и в С3, С4-дефицитной сыворотке, но не в сыворотке при поврежденном альтернативном пути активации комплемента.

Компоненты альтернативного пути активации комплемента пропердин и фактор D наряду с факторами В, С3 и Mg^{2+} также играют важную роль в растворении ИК. Классический путь сам по себе не обеспечивает растворения, однако его активизация приводит к значительному повышению в крови количества С3в и увеличению вероятности связывания с комплексами антиген — антитело. Таким образом, компоненты классического пути повышают эффективность активации компонентов альтернативного пути в процессе растворения ИК.

Важнейшим аспектом взаимодействия ЦИК и системы комплемента является изменение физико-химических свойств самого комплекса в процессе присоединения к нему различных компонентов комплемента, что приводит к увеличению степени дисперсности и уменьшению агрегации комплексов.

Взаимодействие ИК и системы комплемента является ключевым моментом в судьбе ЦИК, поскольку помимо активации системы комплемента это взаимодействие ведет к возможности присоединения ИК через Fc- и С-рецепторы к большинству иммунокомпетентных клеток, что влияет на Т—В-взаимодействия, изменяет фагоцитарную активность клеток. Активация фагоцитарной системы приводит либо к удалению комплекса из кровотока, либо способствует длительной циркуляции, дальнейшему отложению ИК в органах и тканях и развитию васкулитов.

Взаимодействие ИК и системы комплемента приводит к двум основным следствиям: образованию фрагментов компонентов комплемента, обладающих разносторонней биологической активностью, и ингибированию преципитации ИК при активации по классическому пути либо растворению сформировавшихся уже комплексов при определяющем участии компонентов альтернативного пути активации. В нормальной сыворотке крови компоненты классического пути поддерживают ИК в растворимом состоянии в течение времени, достаточного для их элиминации мононуклеарными фагоцитами. Компоненты альтернативного пути не способны ингибировать преципитацию ИК, но могут солюбилизировать агрегаты антиген — антитело. Взаимодействие ЦИК с системой комплемента не только приводит к связыванию ИК с рети-

кулоэндотелиоцитами, но и обеспечивает переход нерастворимых ИК в растворимые или их полный распад. В процессе растворения ИК определяющая роль принадлежит компонентам альтернативного пути. Классический путь сам по себе не обеспечивает растворения ИК, но способствует повышению эффективности этого процесса за счет продукции С3-конвертазы.

Растворенные ИК не могут фиксировать комплемент и почти полностью лишены сродства к поверхностным рецепторам различных клеток. Комплемент ускоряет клиренс растворимых ИК, осуществляемый фагоцитами.

На растворение ИК существенно влияет свойство комплекса фиксировать комплемент. ИК с некоторым избытком антигена под влиянием свежей сыворотки растворяются не полностью, а ИК с большим избытком антигена не растворяются компонентами ни альтернативного, ни классического пути активации системы комплемента; ИК с избытком антигена растворяются компонентами только альтернативного пути (Ganin G et al., 1983). ИК, образованные вне сосудистых пространств, удаляются значительно медленнее и могут провоцировать местные воспаления.

В заключение можно сказать, что аномалии в системе комплемента способствуют развитию иммунокомплексных болезней. Дефицит в системе комплемента приводит к нарушению связи ИК — комплемент — дендритная клетка лимфатического узла, что, в свою очередь, влияет на иммунный ответ в целом.

Пропердин (лат. perdere — разрушать) — белок, с помощью которого обнаружен альтернативный механизм активации комплемента. Он представляет собой гамма-глобулин с молекулярной массой 220 000 и состоит из четырех практически идентичных субъединиц, соединенных друг с другом нековалентными связями. Его концентрация в сыворотке составляет около 25 мкг/мл. Пропердин существует в двух формах: нативной и активированной, различающихся между собой, по всей видимости, небольшими конформационными изменениями. Нативный пропердин может связываться с образовавшей комплекс С3/С5-конвертазой альтернативного механизма (С3вВв), но не с одиночными молекулами С3в. Его роль заключается в уменьшении скорости распада конвертазы и тем самым усилении активации по альтернативному механизму.

Пропердин действует, таким образом, не сам по себе, а совместно с другими факторами, содержащимися в крови животных, в том числе и с комплементом. Сама же система комплемента состоит из трех основных частей: пропердина, ионов Mg^{+2}, комплемента. Активация пропердина осуществляется С3-компонентом комплемента. Пропердиновая система обладает антибактериальным действием в отношении многих патогенных и условно патогенных микроорганизмов. Под действием пропердина инактивируются вирусы герпеса и гриппа. Показатель уровня пропердина в

крови в определенной мере отражает чувствительность животных к инфекции. Установлено, что происходит снижение содержания пропердина при туберкулезе, стрептококковой инфекции, ионизирующем облучении. Изъятие из сыворотки крови пропердина резко снижает ее нейтрализующую активность. Полная инактивация пропердина происходит при нагревании до 60 °С в течение 30 мин.

4.3.4. ЛИЗОЦИМ

Лизоцим — фермент, относящийся к классу гидролаз, избирательно гидролизующий гликозидные связи в муреине — сложном биополимере, из которого построены стенки бактерий. Молекулярная масса лизоцима 14 000...15 000. Это стойкий белок, не теряющий литической способности при нагревании до 100 °С. Способность лизоцима лизировать микроорганизмы столь высока, что это свойство сохраняется в разведении 1 : 1 000 000. Его молекула состоит из 129 аминокислотных остатков, представлена одной полипептидной цепью, содержащей 8 половинок цистина, попарное соединение которых образует четыре дисульфидные связи. Они замыкают спиральные участки полипептидной цепи лизоцима. Молекула лизоцима окружена гидрофобными группами боковых цепей остатков аминокислот. Главная роль в образовании активного центра принадлежит, по-видимому, триптофану.

Ферментативная активность лизоцима проявляется в гидролизе 1,4-гликозидной связи полиаминосахаров клеточной стенки преимущественно грамположительных микроорганизмов. Абсорбируясь мукопептидом клеточной стенки, лизоцим расщепляет его с освобождением N-ацетилмурамовой кислоты и N-ацетилглюкозамина. Искажение структуры субстрата, поляризация гликозидной связи, образование водородной связи с кислородом последней приводят совместно к разрыву глюкозидной связи, а окружающая вода завершает акт гидролиза. Скорость реакции расщепления субстрата у разных лизоцимов различна, что, вероятно, связано с различием первичной структуры разных лизоцимов.

Лизоцим обнаружен в различных тканях и секретах: в сыворотке крови, слезах, слюне, молоке. Его максимальное количество содержится в лейкоцитах, затем в слюне и слезах, минимальное — в сыворотке крови. Почки денатурируют и разрушают плазменный лизоцим. В плазму крови лизоцим поступает при распаде лейкоцитов и тканей. Концентрация его зависит от соотношения между основными продуцентами — нейтрофилами и моноцитами и функции почек. Макрофаги высвобождают лизоцим постоянно, гранулоциты — только при дегрануляции, поэтому сывороточный лизоцим может служить индикатором макрофагальной функции организма. Основываясь на антибактериальных свойствах лизо-

цима, большинство исследователей склонно рассматривать его как фактор неспецифического иммунитета. Кроме основного антибактериального действия лизоцим стимулирует естественную резистентность организма животного, что играет большую роль в предупреждении заболеваний и в благоприятном исходе инфекционного процесса.

4.3.5. ИНТЕРФЕРОНЫ

Интерфероны — антивирусные агенты. Существует по крайней мере 14 альфа-интерферонов, которые продуцируются лимфоцитами, а бета-интерферон—фибробластами.

При вирусной инфекции клетки синтезируют интерферон и секретируют его в межклеточное пространство, где он связывается с рецепторами соседних незараженных клеток. Связанный с клеткой интерферон дерепрессирует по меньшей мере два гена. Начинается синтез двух ферментов:

первый — протеинкиназа значительно снижает в конечном итоге трансляцию мРНК;

второй — катализирует образование короткого полимера адениловой кислоты, активирующего латентную эндонуклеазу, что приводит к деградации мРНК как вируса, так и хозяина.

В целом конечный результат действия интерферона заключается в образовании барьера из неинфицированных клеток вокруг очага вирусной инфекции, чтобы ограничить ее распространение. Интерфероны играют большую роль в борьбе с вирусами, но не в предотвращении вирусных инфекций.

Система нормальных киллеров. К лимфоидным клеткам, способным оказывать цитотоксическое действие без сенсибилизации, относятся NK-клетки (естественные киллеры), которые в отличие от K-клеток могут проявлять цитотоксическое действие и в отсутствие специфических антител. Биологическое действие NK-клетки связано с контролем раннего опухолевого развития. NK-клетки обладают цитотоксической активностью по отношению к различным опухолевым клеткам, а также к клеткам, инфицированным вирусными или микробными агентами. Благодаря этому NK могут играть важную роль в устойчивости организма ко многим заболеваниям.

4.3.6. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АНТИГЕН — АНТИТЕЛО

Комплементарные, т. е. взаимно соответствующие друг другу антиген и антитела образуют иммунный комплекс антиген — антитело. Прочность таких структур определяют высокая избирательность и бо́льшая площадь взаимодействия на уровне атомных группировок или зарядов по принципу «ключ — замок». Взаимодействие осуществляется благодаря гидрофобным водородным электростатическим связям и силам Ван-дер-Ваальса. Антиген

при этом соединяется своей антигенной детерминантой, антитело — своим активным центром. При избытке антигенов или антител образуются растворимые комплексы, при эквивалентном соотношении — нерастворимый преципитат.

Антиген, как правило, крупнее молекулы антитела, поэтому последняя может распознавать только отдельные участки антигена, которые называют *детерминантами*. Большинство антигенов имеет на поверхности целый набор различных антигенных детерминант, каждая из которых стимулирует иммунный ответ. Не все они одинаковы по активности: одни более иммуногенны и реакция на них доминирует в общем ответе. Даже одиночная детерминанта активирует, как правило, разные клоны клеток с поверхностными рецепторами (антителами), которые обладают разным сродством к данной детерминанте. Следовательно, иммунный ответ на большинство антигенов является *поликлональным*. Вместе с тем образовавшиеся антитела могут вступать в реакцию не только с гомологичным антигеном, но и с родственными ему гетерологичными антигенами.

Реакции неспецифического взаимодействия антител сыворотки крови с антигенами проявляются в следующих формах: *агглютинация* — склеивание антигенных частиц между собой; *преципитация* — агрегация частиц с образованием нерастворимых комплексов; *лизис* — растворение клеток под влиянием антител в присутствии комплемента; *цитотоксичность* — гибель клеток под влиянием антител — цитотоксинов; *нейтрализация* — обезвреживание токсинов белковой природы; *опсонизация* — усиление фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов под влиянием антител или комплемента.

Обычный иммунный ответ выявляется через несколько суток после связывания антигена с В-лимфоцитом. Он представляет собой интегральную реакцию организма на антиген вследствие сложных взаимодействий между клетками разных типов.

Глава 5
ФИЗИОЛОГИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ

●

5.1. СУЩНОСТЬ ПРОЦЕССА ПИЩЕВАРЕНИЯ

Все живые организмы нуждаются в поступлении извне строительных материалов и энергии, необходимых для роста, процессов жизнедеятельности и размножения. Автотрофные организмы могут использовать непосредственно солнечную энергию для синтеза углеводов из диоксида углерода и воды. Гетеротрофные организмы, к которым принадлежит подавляющее большинство животных, получают необходимую им энергию из органических соединений, содержащихся в поглощаемой пище.

Таким образом, сущность процесса пищеварения заключается в механической и химической обработке пищи, необходимой для усвоения организмом питательных веществ.

Для обеспечения этих процессов у животных в ходе эволюции сформировалась специальная система органов пищеварения, выполняющая функции физической и химической переработки пищи.

Основные функции пищеварительного тракта:

1. Секреторная — выработка и выделение железистыми клетками пищеварительных соков (слюна, желудочный сок, желчь, кишечный сок).

2. Моторно-эвакуаторная (двигательная) — измельчение пищи, перемешивание ее с пищеварительными соками и передвижение по отделам желудочно-кишечного тракта.

3. Всасывательная — перенос конечных продуктов переваривания, воды, солей и витаминов через эпителий пищеварительного тракта в кровь и лимфу.

4. Экскреторная — выделение из организма продуктов обмена веществ (мочевина, мочевая кислота, креатинин), воды, минеральных и лекарственных веществ.

5. Эндокринная — синтез и выделение биологически активных веществ и гормонов.

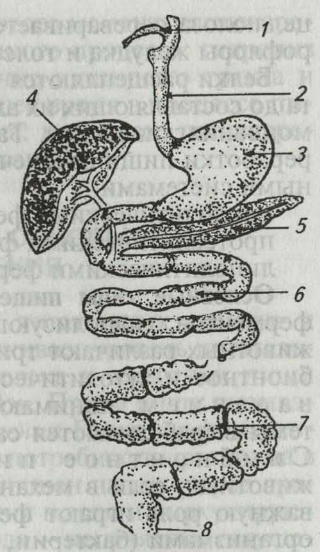
6. Защитная — защита организма от вредных агентов (бактерицидное, бактериостатическое и дезинтоксикационное действие).

7. Рецепторная — осуществление нервных связей. В пищеварительном тракте находятся рецептивные поля многих рефлекторных дуг висцеральных систем и соматических рефлексов.

Кроме того, желудочно-кишечный тракт опосредованно участвует в процессах кроветворения: является депо ферритина (слизи-

Рис. 5.1. Последовательность органов желудочно-кишечного тракта млекопитающих:

1 — ротовая полость; *2* — пищевод; *3* — желудок; *4* — печень; *5* — поджелудочная железа; *6* — двенадцатиперстная кишка; *7* — дистальный отдел тонкого кишечника; *8* — толстый кишечник



стая оболочка желудка, тонкой кишки, печень), участвующего в синтезе гемоглобина. В пищеварительном тракте вырабатывается вещество гемамин (внутренний фактор Кастля), необходимое для всасывания цианкобаламина (витамин B_{12}), требующегося для нормального созревания эритробластов.

Даже среди млекопитающих наблюдается чрезвычайное многообразие структурно-функциональной организации желудочно-кишечного тракта. Однако последовательность протекающих в нем процессов остается практически постоянной (рис. 5.1). Органы ротовой полости обеспечивают захват пищи, ее первичную механическую и химическую обработку. Функцию проведения пищи, а иногда ее запасания выполняют пищевод и зоб. В мускульных желудках, преджелудках и истинных желудках продолжается перетирание пищи и гидролиз питательных веществ. В тонком кишечнике происходит гидролиз и всасывание основной массы питательных веществ, всасывание электролитов и частично воды. В толстом кишечнике с помощью собственных ферментативных систем организма и симбиотической микрофлоры завершается пищеварительный процесс.

Основные ферментные системы пищеварительного тракта. При пищеварении три основных органических компонента пищи — углеводы, белки и жиры — подвергаются ферментативному гидролизу, распадаясь на составляющие их структурные блоки. Этот процесс необходим для нормального усвоения питательных веществ, поскольку клетки, выстилающие кишечник, способны всасывать и транспортировать в кровь и лимфу только относительно небольшие молекулы.

Из углеводов у высших животных перевариванию подвергаются в основном полисахариды — крахмал и целлюлоза, содержащиеся в растительной пище, и гликоген из пищи животного происхождения. Крахмал и гликоген полностью расщепляются ферментами желудочно-кишечного тракта до свободной глюкозы. Целлюлоза у большинства млекопитающих не гидролизуется из-за отсутствия специфических ферментов. У травоядных

целлюлоза переваривается под воздействием бактериальной микрофлоры желудка и толстого кишечника.

Белки расщепляются ферментами желудочно-кишечного тракта до составляющих их аминокислот, жиры — до жирных кислот и моноацилглицеролов. Таким образом, процессы химической переработки пищи обеспечиваются тремя основными ферментативными системами:

амилолитическими ферментами, расщепляющими углеводы;
протеолитическими ферментами, расщепляющими белки;
липолитическими ферментами, расщепляющими жиры.

Основные типы пищеварения. В зависимости от источников ферментов, гидролизующих пищевые вещества, у разных видов животных различают три типа пищеварения — собственное, симбионтное и аутолитическое. Под собственным пищеварением понимают такой тип, когда ферментативные системы вырабатываются самим организмом, потребляющим пищу. Симбионтное пищеварение встречается у высших животных, если в механизмах расщепления пищевых продуктов важную роль играют ферменты, продуцируемые симбионтными организмами (бактерии, простейшие), обитающими в пищеварительном тракте. Под аутолитическим пищеварением подразумевают процесс гидролиза питательных веществ под действием ферментов самой пищи. Этот тип пищеварения имеет важное значение для травоядных животных (в поедаемых ими сочных зеленых кормах содержатся растительные диастазы) и для новорожденных (в материнском молоке содержатся необходимые липолитические и протеолитические ферменты).

По другой классификации, в зависимости от места локализации гидролитических процессов, выделяют три основных типа пищеварения — внутриклеточное, внеклеточное (полостное или кишечное) и пристеночное (или мембранное). Наиболее примитивный тип — внутриклеточное пищеварение, характерное для некоторых беспозвоночных организмов. В этих случаях гидролиз пищевых субстратов происходит непосредственно внутри клеток, в пищеварительных вакуолях, локализованных в цитоплазме. У высших позвоночных основным типом гидролиза является внеклеточное пищеварение, или полостное, однако клетки некоторых органов (почек, печени и др.) содержат внутриклеточные ферменты, способные расщеплять питательные вещества. Пристеночное пищеварение, или мембранное, — это гидролиз, происходящий на границе эпителиального слоя кишечника и его содержимого. Гидролитические ферменты в этом случае локализованы непосредственно на мембране эпителиальных всасывающих клеток, в связи с чем процессы гидролиза являются сопряженными с процессами всасывания.

Открытие в 60-х годах XX в. А. М. Уголевым этих процессов явилось поворотным этапом в формировании современных пред-

ставлений о сущности пищеварения. До этого момента пищеварение рассматривалось в качестве двухэтапного процесса: гидролиз питательных веществ в полости желудочно-кишечного тракта и следующее за ним всасывание. В настоящее время в процессе пищеварения выделяют три основных этапа: полостное пищеварение, пристеночное пищеварение и всасывание.

5.2. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ГОЛОДА И НАСЫЩЕНИЯ

Пищеварение как процесс гидролиза питательных веществ и всасывания его продуктов в кровь поддерживает уровень питательных веществ в организме. Лишение человека и животных пищи влечет за собой чувство, называемое *голодом*. Прием пищи вызывает противоположное голоду чувство *насыщения*. Голод как физиологическое состояние является выражением потребности организма в питательных веществах, которых он был лишен на некоторое время, что привело к снижению их содержания в депо и циркулирующей крови. Субъективное выражение голода — неприятные ощущения в виде жжения, «сосания под ложечкой», тошноты, чувства общей слабости. Внешнее объективное проявление голода — поведенческая реакция в форме поиска пищи. Субъективные и объективные проявления голода обусловлены возбуждением различных отделов центральной нервной системы (ЦНС). Совокупность нервных элементов этих отделов И. П. Павлов назвал *пищевым центром*. Его функция — регуляция пищевого поведения, направленного на поиск и прием пищи, а также регуляция и функциональная интеграция органов пищеварительной системы.

Пищевой центр — это очень сложный гипоталамо-лимбико-ретикулокортикальный комплекс. Ведущим его отделом являются латеральные ядра гипоталамуса. При их разрушении наблюдается отказ от пищи (*афагия*), а при раздражении — усиленное потребление пищи (*гиперфагия*). Этот отдел пищевого центра называют *центром голода* или центром питания. В вентромедиальных ядрах гипоталамуса локализован *центр насыщения*. При их разрушении наблюдается гиперфагия, а при раздражении — афагия. Между центром насыщения и центром голода установлены реципрокные отношения, т. е. если один центр возбужден, то другой — заторможен, и наоборот. В регуляции возникновения чувства голода и насыщения также принимают участие лимбическая система, ретикулярная формация и передние отделы коры больших полушарий головного мозга. При поражении этих отделов также происходит нарушение пищевого поведения.

Гипоталамические ядра пищевого центра возбуждаются или тормозятся нервными импульсами, поступающими с периферии от различных экстеро- и интерорецепторов. Особую роль в этом

играют импульсы с рецепторов желудочно-кишечного тракта, и в первую очередь желудка. При сокращении желудка натощак от его механорецепторов импульсы идут в пищевой центр и вызывают ощущения голода. При наполнении желудка пищей (или при раздувании в нем резинового баллона) они прекращаются, импульсы от раздражаемых рецепторов желудка, поступая в пищевой центр, подавляют голод и вызывают чувство насыщения. В этом заключается смысл так называемой локальной теории голода.

Однако некоторые данные противоречат этой теории. Например, у людей после удаления желудка (как источника «импульсов голода и насыщения») не снижаются чувства голода и насыщения; раздутый в желудке баллон тормозит голод кратковременно, затем появляется чувство голода, а у животных наблюдается поиск пищи. С учетом этих фактов была выдвинута гуморальная теория голода и насыщения. Эта теория предполагает, что чувство голода — результат влияния на соответствующие центры «голодной» крови, и в зависимости от вида веществ, которые определяют характерные признаки этой крови, предложено несколько ее вариантов.

Согласно глюкостатической теории ощущение голода обусловлено уменьшением содержания в крови глюкозы. В гипоталамусе имеются глюкорецепторы, воспринимающие колебания уровня в крови глюкозы. Изменения электрической активности центров голода и насыщения вызываются не только внутривенным введением глюкозы, но и гормонами — регуляторами уровня сахара в крови (инсулином и глюкагоном).

Аминоацидостатическая теория объясняет голод как результат изменения содержания в крови аминокислот. Липостатическая теория утверждает, что раздражителем соответствующих центров является недостаток метаболитов липидного обмена.

Термостатическая теория предполагает угнетение центра голода при повышении температуры омывающей его крови, что происходит при приеме пищи.

А. М. Уголевым была предложена метаболическая теория, которая в известной степени сближает изложенные теории. Согласно ей промежуточные продукты цикла Кребса, образующиеся при метаболизме всех видов питательных веществ, циркулируя в крови, действуют на пищевой центр и определяют степень его возбудимости. Им и его учениками из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки был выделен пептид, регулирующий аппетит. При его внутривенном введении происходило снижение потребности в пище. Это вещество А. М. Уголев назвал аппетитрегулирующим (арэнтерином). Аппетит угнетают и некоторые другие кишечные гормоны (например, холецистокинин/панкреозимин).

Таким образом, в естественных условиях состояние пищевого центра определяется как составом крови, так и нервными импуль-

сами от пищеварительных органов, депо питательных веществ, многочисленных интеро- и экстерорецепторов, центров многих рефлексов. Прием пищи чаще всего происходит в определенное время и опережает возникновение дефицита питательных веществ.

Чувство насыщения наступает до того, как в кровь поступят продукты переваривания питательных веществ. Такое насыщение П. К. Анохин назвал *сенсорным* или *первичным*. Оно заключается в торможении пищевого центра (точнее, центра голода) и возбуждении центра насыщения, имеет рефлекторную природу. Первичное насыщение сменяется *обменным*, *вторичным*, или *истинным*, основным механизмом которого является поступление в кровь продуктов переваривания питательных веществ.

5.3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

Исследования нормальной деятельности пищеварительного тракта привлекали внимание врачей и физиологов еще с XVIII в. Однако у интактного животного практически невозможно получить чистый секрет какой-либо пищеварительной железы. В XVIII в. Реомюр давал животным заглатывать закрепленные на нитках кусочки губки, которые в желудке пропитывались его содержимым. В это же время были предприняты первые попытки вживлять металлические и стеклянные трубки в протоки пищеварительных желез. Однако эти трубки легко выпадали, а животные зачастую погибали от инфекции. Не удавалось достичь нужного результата и в острых опытах, так как любое оперативное вмешательство и отравление наркотическими веществами искажали нормальную работу желез.

Первые шаги в решении этой проблемы были сделаны Бомоном, который наблюдал в течение длительного времени пациента с фистулой желудка, образовавшейся в результате ранения. Позднее русский хирург В. А. Басов предложил способ хронического наблюдения за работой желудочных желез через металлическую трубку, вставленную в желудок. Но только выдающимся русским физиологом И. П. Павловым была окончательно усовершенствована эта методика, легшая в основу фундаментальных исследований деятельности желудочно-кишечного тракта. В классических исследованиях И. П. Павлова достигли совершенства хронические методы исследования желудочно-кишечного тракта. Их основной принцип, как любых хронических методов физиологических исследований, заключается в предварительной оперативной подготовке животных (в данном случае наложении фистулы на те или иные участки пищеварительного тракта или протоки пищеварительных желез). К опытам приступают через определенное время, когда животное полностью оправится от операции. Такие живот-

ные обычно используются для экспериментальной работы длительное время, иногда несколько лет. С помощью фистулы можно собирать чистые пищеварительные соки, не смешанные с пищей, наблюдать за функцией органа, который имеет нормальное кровоснабжение и иннервацию и функционирует в нормальных условиях, в том числе без применения наркоза. Однако в ряде случаев необходимо использование острых экспериментов, в частности на изолированных органах. Так, пристеночное пищеварение было открыто и исследовано А. М. Уголевым и его коллегами в опытах на изолированных in vitro отрезках кишки.

У крупных сельскохозяйственных животных и человека для изучения деятельности желудочно-кишечного тракта широко применяются методики, не требующие каких-либо оперативных вмешательств. Например, акт жевания исследуется методом регистрации движений нижней челюсти — мастикациографии, глотание и перемещение пищи — с помощью рентгенологических методов. Иногда применяется баллонографический метод: в какой-либо отдел желудочно-кишечного тракта с помощью зонда вводится эластичный баллончик, соединенный с регистрационной капсулой, и по изменению давления на стенки баллончика судят о моторной функции данного отдела.

Для прижизненного исследования секреторной деятельности желудочно-кишечного тракта используют зондовые методы. Иногда с целью изоляции одного участка кишки от другого используют так называемые обтурационные зонды, один из каналов которых соединен с двумя резиновыми баллончиками. При раздувании они изолируют данный отрезок пищеварительного тракта. Конструкции зондов, а также методы зондирования для определения тех или иных параметров функционального состояния пищеварительного тракта постоянно усовершенствуются. Для этого зонды снабжаются соответствующими датчиками для определения pH, давления, концентрации тех или иных ионов и др. Все шире в экспериментальных и диагностических целях применяется радиотелеметрическая методика (радиопилюли).

5.4. ПИЩЕВАРЕНИЕ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

Пищеварение в ротовой полости включает прием корма, собственно ротовое пищеварение и глотание. В ротовой полости осуществляется апробация и механическая обработка пищи, смачивание пищи слюной и формирование пищевого кома и начальные этапы гидролиза питательных веществ.

В з а х в а т ы в а н и и п и щ и участвуют губы, зубы, язык, а иногда передние конечности. Собаки и другие хищники обычно захватывают пищу зубами — резцами и клыками, откусывая, рвут ее, удерживая иногда добычу передними лапами. Пищу хищники

обычно не разжевывают, кроме костей и сухарей. Жидкую пищу собаки лакают, опуская язык в жидкость и забрасывая ее в полость рта. Лошади захватывают траву преимущественно губами и резцами, не перекушенные травинки движением головы вниз или в сторону обрывают, а сено или зерно захватывают губами и отчасти языком. У коровы в захвате травы важная роль принадлежит длинному и подвижному языку, который покрыт острыми ороговевшими сосочками. Овцы захватывают корм хорошо подвижными губами, главным образом верхней, отрезая резцами нижней челюсти. У свиней в приеме корма принимает участие язык, а для откусывания травы на пастбище служат резцы. Лошади и свиньи жуют пищу после ее приема долго и тщательно. Жвачные животные при первичном приеме корма лишь слегка пережевывают его, тщательная механическая обработка пищи происходит во время жвачного процесса.

Жевание осуществляется благодаря сокращению жевательных мышц. При этом нижняя челюсть опускается, а затем вновь сближается с верхней. Благодаря своеобразному движению челюстей пища дробится и перетирается. Жевание чрезвычайно своеобразно у разных видов животных. У жвачных характер жевания и жевательного рефлекса зависит от количества захваченного корма, его физических и химических свойств: чем грубее корм и голоднее животное, тем больше жевательных движений оно совершает во время еды. Первые порции пищи всегда сопровождаются бóльшим числом жевательных движений, чем последующие. У непарнокопытных жевание очень продолжительное, с чередованием противоположных сторон челюстей. Длительность жевания на одной стороне у лошади составляет в среднем 47 мин. Она съедает 1 кг сухого сена за 30 мин, а увлажненного — за 17 мин, совершая 70...80 жевательных движений за 1 мин. Корова затрачивает 94 мин на поедание 1 кг сена и 78 мин на поедание силоса; общее число жевательных движений за 1 сут составляет около 42 тыс.

Свиньи, так же как и лошади, пережевывают корм тщательно и долго. Для насекомоядных (еж) при жевании характерны разламывающие движения. У грызунов жевание носит характер грызения, что обеспечивает функцию приема пищи, но также представляет самостоятельную функцию: у кроликов, например, повышается интенсивность газообмена, происходит стачивание постоянно растущих резцов. У мелких грызунов частота движений челюстей очень высока — до 20 за 1 с.

Жевание — акт рефлекторный. Раздражителем, как правило, служит корм, находящийся в ротовой полости. Акт жевания подчинен влиянию коры головного мозга и, следовательно, может быть произвольным.

У новорожденных детенышей огромного большинства млекопитающих прием пищи связан с *актом сосания*. Поступление молока в ротовую полость при сосании обеспечивается со-

зданием в ней отрицательного давления. Скорость сосания у разных видов различна. Движения челюстей и языка детеныша создают в ротовой полости разрежение, которое в сочетании с механическим давлением на сосок обеспечивает выведение молока из соска.

Состав и функции слюны. Слюна — продукт секреторной деятельности слюнных желез. По характеру выделяемого секрета слюнные железы делят на серозные, слизистые и смешанные. Слизистые железы выделяют слюну, содержащую слизистое вещество — муцин. К ним относятся мелкие слюнные железы и отдельные бокаловидные клетки. В состав секрета серозных желез входят белки. Это околоушные и некоторые мелкие железы языка. Подчелюстная, подъязычная и щечные железы выделяют серозно-слизистый секрет.

По морфологическим особенностям все пищеварительные железы разделяют на гомокринные и гетерокринные: первые выстланы однородными секреторными клетками, вторые — разными типами секреторных клеток (как серозных, так и слизистых). К гомокринному типу относят околоушные слюнные железы взрослых животных, к гетерокринному — подчелюстные и подъязычные железы. Слюна образуется как в ацинусах, так и в протоках слюнных желез.

С е к р е ц и я — это внутриклеточный процесс образования специфических веществ и выделения их из клеток. Секрецию следует отличать от экскреции, т. е. выделения продуктов обмена. На клеточном уровне эти оба процесса довольно близки по своему механизму, однако при экскреции выводятся ненужные и даже вредные вещества. При секреции клетки выделяют синтезируемые ею вещества, имеющие специальное назначение. Исходным материалом для синтеза секретов служат избирательно поступающие через клеточные мембраны вода, минеральные соединения, аминокислоты, полисахариды и др.

Секреторный процесс включает в себя три цикла: синтез первичного продукта и образование гранул секрета; выведение секрета из клетки; восстановление исходной структуры клетки.

Синтез первичного секреторного продукта происходит в канальцах гранулярной эндоплазматической сети при участии рибосом. По мере образования продукты секреции перемещаются в цистерны комплекса Гольджи, где происходит окончательное формирование гранул секрета. Гранулы постепенно накапливаются в апикальной (верхушечной) части клетки. В агранулярной эндоплазматической сети образуются секреты небелковой природы, которые также концентрируются в апикальной зоне клетки.

Выведение секрета из клетки происходит различными способами (рис. 5.2). Образующиеся гранулы или вакуоли приближаются к апикальной мембране клетки. Затем на месте контакта образуется микроскопическое отверстие, через которое секрет выводится в

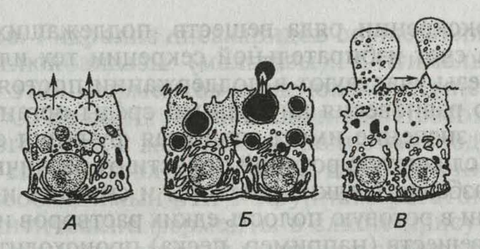


Рис. 5.2. Типы выведения секретов из клетки:

А — микромерокриновый; *Б* — макромерокриновый; *В* — апокриновый

альвеолу железы. Этот тип секреции называется *макромерокриновым*. Выход секрета возможен также в виде отдельных молекул непосредственно через мембрану клетки — *микромерокриновый* тип. При накоплении в клетке большого количества секреторных гранул они сливаются и образуют выросты цитоплазмы, которые отрываются от клетки, а сама клетка уплощается и временно прекращает секретообразование. Данный тип секреции называется *апокриновым*. При накоплении большого количества секрета клетка полностью перерождается и отторгается — *голокриновый* тип секреции. При секреторной деятельности слюнных и других пищеварительных желез имеют место все эти типы секреции.

В ацинусах желез происходит образование первичного секрета, содержащего муцин, а у некоторых животных α-амилазу. В слюнных протоках состав первичного секрета существенно изменяется: ионы натрия активно реабсорбируются, а ионы калия активно секретируются. Эти процессы вызывают пассивную реабсорбцию ионов хлора. Одновременно усиливается секреция эпителием бикарбонатных ионов в просвет протока.

Компонентам слюны принадлежит основная роль в физико-химической обработке пищи в ротовой полости и в формировании пищевого комка. Смачивание и набухание корма под действием слюны существенно облегчают его дальнейшую обработку, а частичное растворение некоторых компонентов способствует лучшей вкусовой рецепции. За счет амилолитических ферментов, содержащихся в слюне, происходят начальные этапы гидролиза крахмала. В этих процессах принимают участие и диастатические ферменты корма, которые растворяются в слюне. Благодаря содержанию муцина, придающего ей слизистые свойства, слюна склеивает и обволакивает пищевой ком, облегчая его проглатывание и более легкое продвижение через пищевод в желудок.

Кроме того, слюна выполняет целый ряд функций, не связанных с пищеварением. Терморегуляторная функция слюны заключается в охлаждении организма при интенсивном испарении ее с поверхности языка и слизистой оболочки рта. Слюнные железы

способны к экскреции ряда веществ, подлежащих удалению из организма. За счет избирательной секреции тех или иных ионов слюнные железы участвуют в поддержании постоянства кислотно-щелочного равновесия внутренней среды организма. Чрезвычайно важное значение имеет защитная функция слюны. Слюна предохраняет слизистую ротовой полости от различных повреждений, может разбавлять едкие растворы и снижать их токсичность. При попадании в ротовую полость едких растворов или каких-либо несъедобных веществ (например, песка) происходит обильное выделение жидкой слюны, содержащей мало органических веществ. Такая слюна называется *отмывной слюной*. Слюна обладает бактерицидным действием благодаря *ингибану* и *лизоциму*.

Общее количество слюны, выделяемой животными, достаточно велико. За сутки у коровы образуется 190 л, у лошади — 40, у свиней — 15 л. Слюна представляет собой прозрачную бесцветную вязкую жидкость, которая на 98,5...99 % состоит из воды, а на 1...1,5 % — из плотного остатка (соли, органические вещества); у человека pH слюны составляет 6,8...7,0, у коровы — 8,1...8,4, у лошади — 7,55, у свиньи — 8,1...8,7. Из неорганических веществ в слюне присутствуют хлориды, сульфаты, карбонаты, калий, кальций, магний, аммиак в следовых количествах, а также некоторые продукты обмена веществ — CO_2, соли угольной кислоты, мочевина, лекарственные вещества.

У жвачных животных поверхностное натяжение слюны сравнительно низкое: почти в 1,5 раза ниже воды, что препятствует образованию пенистой массы в рубце и сетке. Секрет из околоушных желез коров и овец имеет сравнительно высокую щелочность (pH 8,1) и обладает выраженными буферными свойствами. Высокая щелочность, обусловленная содержанием бикарбонатов и фосфатов, необходима для нейтрализации кислот, образующихся в преджелудках в результате брожения. В состав слюны жвачных входит аскорбиновая кислота (витамин С), способствующая развитию микроорганизмов-симбионтов в преджелудках и подавляющая патогенную микрофлору. Слюнные железы у жвачных животных участвуют в общем азотистом обмене, так как в состав слюны входит мочевина, которая используется рубцовыми микроорганизмами для синтеза белка.

Органические вещества слюны представлены прежде всего белками. Один из наиболее изученных белков слюны — глюкопротеид муцин, придающий ей слизистые свойства. Муцин участвует в склеивании пищевых частиц в единый пищевой ком, облегчает его проглатывание, а также защищает слизистую оболочку ротовой полости от механических повреждений. Важную биологическую роль играет белок лизоцим, обладающий ярко выраженной бактерицидной активностью.

В слюне человека, свиней и птиц содержатся ферменты, расщепляющие углеводы. α- и β-амилазы расщепляют полисахариды

до дисахаридов. Гидролиз дисахаридов осуществляется под воздействием β-глюкозидазы (мальтазы). Оптимальные условия для действия этих ферментов следующие: температура среды около 37...40 °C, реакция слабощелочная. Поэтому при попадании пищевого кома в желудок гидролиз углеводов продолжается только в его центральной части, где в течение 20...30 мин сохраняется необходимый pH. У крупного рогатого скота и лошадей амилолитические ферменты в слюне присутствуют только в следовых концентрациях и не имеют существенного значения для пищеварения.

Регуляция слюноотделения. Околоушные слюнные железы крупного рогатого скота и других жвачных животных функционируют непрерывно, но уровень секреции увеличивается во время жвачки и приема корма. У лошадей и свиней секреция слюны околоушными железами происходит периодически, только при приеме пищи. При этом у свиней слюна выделяется с одинаковой интенсивностью обеими железами, а у лошади только с той стороны, где происходит пережевывание корма. Качество и количество секрета слюнных желез зависит от характера и состава пищи, прежде всего ее физико-химических показателей. При этом человеку и млекопитающим присуща общая закономерность — чем меньше воды содержится в принимаемой пище, тем большее количество слюны выделяется.

Состав слюны может существенно варьировать в зависимости от участия в регуляции слюноотделения тех или иных нервов. При стимуляции симпатических нервов слюны выделяется обычно немного, но она содержит значительное количество органических веществ. Слюна, выделяющаяся при раздражении парасимпатических нервов, более жидкая и содержит меньше органических веществ. Поэтому симпатические нервы называют трофическими, а парасимпатические — секреторными. Парасимпатическое влияние на слюнные железы сильнее, чем симпатическое.

Регуляция слюноотделения происходит сложнорефлекторным путем. Основное рецепторное поле безусловного слюноотделительного рефлекса — слизистая оболочка языка и ротовой полости, где заложены механорецепторы и хеморецепторы (рис. 5.3). Механорецепция обеспечивает анализ плотности корма, его консистенцию и содержание влаги. Хеморецепторы принимают участие в анализе вкусовых качеств корма. На деятельность слюнных желез влияют рецепторные поля различных отделов пищеварительного тракта. Так, раздражение рецепторов пищевода вызывает обильное слюноотделение. Возбуждение от рецепторов ротовой полости по афферентным волокнам тройничного нерва, языкоглоточного нерва, верхнегортанной ветви блуждающего нерва и лицевого нерва передается в первичный центр слюноотделения в продолговатом мозге, где расположены ядра лицевого, языкоглоточного и блуждающего нервов. Из продолговатого мозга по вос-

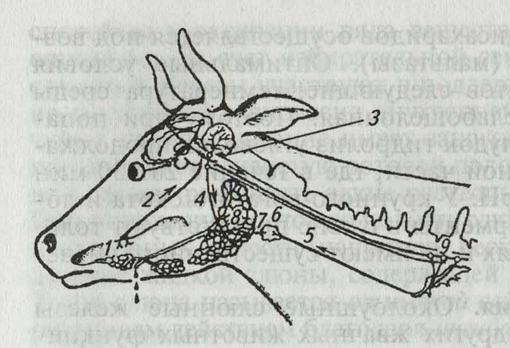


Рис. 5.3. Схема рефлекторного процесса слюноотделения:

1 — рецепторы ротовой полости; *2* — афферентный путь; *3* — нервный центр продолговатого мозга; *4* — парасимпатические волокна; *5* — симпатические волокна; *6* — краниальный шейный ганглий; *7* — постганглионарные симпатические нервные волокна; *8* — слюнная железа; *9* — симпатические центры

ходящим путям возбуждение передается на структуры таламуса, гипоталамуса и коры головного мозга.

Из нервного центра сигналы поступают к слюнным железам по симпатическим и парасимпатическим нервным волокнам. Парасимпатические волокна идут к околоушной железе в составе языкоглоточного нерва, а к подчелюстной и подъязычной — лицевого нерва, барабанной струны и оканчиваются на нейронах, расположенных в самой железе. Симпатические нервные волокна выходят из спинного мозга на уровне II—VI грудного сегмента в составе его вентральных корешков, направляются до верхнего шейного симпатического ганглия, где переключаются на постганглионарные симпатические нейроны.

Слюна выделяется не только в результате непосредственного воздействия пищи на рецепторы слизистой оболочки рта. Существует альтернативный механизм слюноотделения, осуществляемый по принципу условного рефлекса, т. е. до раздражения пищей рецепторов ротовой полости. Первым звеном условного слюноотделительного рефлекса служат анализаторы (зрительный, обонятельный и др.), на которые действуют вид и запах пищи, звуки, сопутствующие ее приготовлению. От них возбуждение передается в соответствующие зоны коры больших полушарий головного мозга, а также в передние и задние группы ядер гипоталамуса. Отсюда по нисходящим проводящим путям возбуждение передается в слюноотделительный центр продолговатого мозга. Однако запах и вид пищи вызывают слюновыделение только в том случае, если ранее они действовали совместно с раздражением рецепторов ротовой полости. Так, у собаки, не пробовавшей ранее мяса, при его обнюхивании слюна не выделяется. Таким образом, этот рефлекс, как и другие условные рефлексы, вырабатывается в течение жизни. Условные слюноотделительные рефлексы могут образовываться и на раздражители, не имеющие прямого отношения к пище (искусственные раздражители), но для их выработки и осуществления необходимо участие коры больших полушарий головного мозга.

У лошади отсутствует четко выраженная условно-рефлекторная реакция на натуральные условные раздражители. У хищных животных, длительно выслеживающих добычу, условно-рефлекторных слюноотделительных рефлексов нет, напротив, вид и запах добычи тормозят слюноотделение. Однако у молодых, еще не охотящихся животных, как и у собак, натуральные условные слюноотделительные рефлексы проявляются очень отчетливо. Необходимо помнить, что нормальное слюноотделение при приеме пищи — всегда сложный комплекс условных и безусловных раздражителей, причем действие первых всегда предшествует действию вторых.

Гуморальная регуляция деятельности слюнных желез имеет второстепенное значение. Установлено, что при раздражении парасимпатических нервов слюнной железы в ней образуется тканевый гормон калликреин, который вызывает расширение кровеносных сосудов, влияет на проницаемость мембран и может изменять секрецию денервированной слюнной железы.

Глотание — двигательная реакция, благодаря которой пищевой ком перемещается из полости рта по пищеводу в желудок. Акт глотания делится на две фазы: произвольную и непроизвольную.

В произвольной фазе пищевой ком движениями языка передвигается к его спинке. Затем происходит прижимание кома к твердому нёбу и перемещение его в глотку. С момента перемещения кома за нёбные дужки начинается непроизвольная фаза глотания. Наступающее раздражение рецепторов мягкого нёба вызывает сокращение соответствующих мышц, в том числе приподнимающих мягкое нёбо. При этом полость рта отделена от глоточного пространства и замыкается носоглоточным пространством, где расположены хоаны и отверстия евстахиевых труб. Язык, проталкивая пищевой ком, надавливает на надгортанник и закрывает вход в дыхательные пути, подъязычная кость и гортань поднимаются вверх, в результате вход в гортань плотно замыкается. Пищевой ком может теперь попасть только в отверстие пищевода, расширенного в результате сокращения некоторых мышц. Весь этот процесс занимает 0,5...1,0 с.

При глотании продвижение плотного пищевого кома по пищеводу возможно благодаря перистальтическим движениям его стенки. Движения пищевода возникают рефлекторно при каждом глотательном акте.

Глотание — типичный рефлекторный акт. До поступления пищи за нёбные дужки все процессы сокращения мышц произвольные. С момента поступления пищи за нёбные дужки процесс не зависит от коры головного мозга. Обязательным условием для глотания является возбуждение рецепторов мягкого нёба. Если его слизистую оболочку смазать новокаином, то глотание становится невозможным. Центр глотания находится в продолговатом мозге.

Во время глотания тормозится возбуждение дыхательного центра и происходит некоторое учащение сердцебиения.

Акт рвоты. Рвота — защитный рефлекторный акт, заключающийся в выбросе содержимого желудка, а в некоторых случаях и кишечника, через рот. Он обусловлен сложным комплексом сокращений скелетных мышц и мышц желудочно-кишечного тракта. Обычно рвота начинается с сокращения мышц стенки кишечника, в результате чего химус попадает в полость желудка. Через 10...15 с происходит сильное сокращение мышц желудка и вход в пищевод открывается, а также мышц брюшной стенки и диафрагмы. В момент «холостого вдоха», т. е. попытки вдоха с закрытой гортанью, содержимое желудка выбрасывается через пищевод в полость рта. Центр рвоты расположен в продолговатом мозге. Если раздражать нервные клетки этого центра химическими веществами, также можно вызвать рвоту. К афферентному звену рефлекса рвоты относятся центростремительные волокна целого ряда сенсорных нервов (блуждающего, языкоглоточного и т. д.), к эфферентному — центробежные волокна блуждающего и чревного нервов, а также нервов, иннервирующих брюшную стенку и диафрагму.

5.5. ПИЩЕВАРЕНИЕ В ЖЕЛУДКЕ

Пищеварительные функции желудка заключаются в депонировании пищи, ее переработке (механической и химической) и постепенной порционной эвакуации в кишечник. Пища, в течение нескольких часов находясь в желудке, набухает, разжижается, многие из ее компонентов растворяются и подвергаются гидролизу ферментами слюны и желудочного сока, после этого всасываются в кровь. Для желудка характерны также экскреторная (выделение с желудочным соком в полость желудка таких метаболитов, как мочевина, мочевая кислота, креатин, креатинин) и инкреторная (образование регуляторных биологически активных веществ) функции. Кроме того, желудок осуществляет также защитную функцию за счет бактерицидного и бактериостатического действия желудочного сока и выброса недоброкачественной пищи (рвота).

В зависимости от рода потребляемого корма размеры и строение желудка у разных видов животных отличаются. Желудки по анатомическому строению бывают следующие: простой — однокамерный и сложный — многокамерный.

Стенка однокамерного желудка состоит из серозного, мышечного, слизистого и подслизистого слоев. По строению слизистой оболочки и железистых клеток в желудке выделяют три секреторные зоны: кардиальную, фундальную и пилорическую. Кардиальная часть желудка примыкает к пищеводу и имеет только слизистые железы пищеводного типа. В фундальной и пилорической частях железы трубчатые гетерокринные,

клетки которых продуцируют различный секрет. Главные, или пепсиновые, клетки выделяют сок, содержащий ферменты, обкладочные — вырабатывают соляную кислоту, а слизистые и покровно-эпителиальные — слизистый секрет. В железах пилорической части обкладочные клетки, образующие соляную кислоту, отсутствуют.

Состав желудочного сока. Желудочный сок является продуктом секреторной деятельности трубчатых желудочных желез, а также секреции эпителиальных клеток, выстилающих полость желудка (табл. 5.1).

5.1. Функциональное значение секреторных клеток желудка

Желудочные железы	Секреторные клетки	Продукт секреции
Фундальные	Главные	Пепсиногены
	Обкладочные (или париетальные)	HCl
	Добавочные	Мукополисахариды слизи, внутренний фактор Касла. Секреция усиливается при приеме пищи
Кардиальные	Добавочные (главных и обкладочных клеток почти нет)	Слизь
Пилорические	Главные, сходные с клетками фундальных желез	Пепсиногены Секрет слабощелочной и вязкий, слизь.
	Добавочные	Секрецию не стимулирует прием пищи
Покровно-эпителиальные клетки	Клетки цилиндрического эпителия	Слизь и жидкость слабощелочной реакции

Чистый желудочный сок млекопитающих представляет собой бесцветную прозрачную жидкость кислой реакции (pH 0,8...1,0); содержит соляную кислоту (HCl) и неорганические ионы — катионы калия, натрия, аммония, магния, кальция, анионы хлора, небольшое количество сульфатов, фосфатов и бикарбонатов. Органические вещества представлены белковыми соединениями, молочной кислотой, глюкозой, креатинфосфорной кислотой, мочевиной, мочевой кислотой. Белковые соединения — это в основном протеолитические и липолитические ферменты, из которых наиболее важную роль в желудочном пищеварении играют пепсины.

П е п с и н ы гидролизуют белки на высокомолекулярные соединения — полипептиды (альбумозы и пептоны). Пепсины вырабатываются слизистой оболочкой желудка в виде неактивных пепсиногенов, которые в кислой среде переходят в свою активную форму — пепсины. Известны 8...11 различных пепси-

нов, подразделяемых по своим функциональным особенностям на несколько групп:

пепсин А — группа ферментов; оптиум рН 1,5...2,0;

пепсин С (гастриксин, желудочный катепсин); оптимум рН 3,2...3,5;

пепсин В (парапепсин, желатиназа) — разжижает желатину, расщепляет белки соединительной ткани; оптимум рН до 5,6;

пепсин D (реннин, химозин) — превращает белок молока казеиноген в казеин, который выпадает в осадок в виде кальциевой соли, образуя рыхлый сгусток. Химозин активируется ионами кальция; образуется в большом количестве в желудке у животных в молочный период. Казеин и адсорбированный на нем эмульгированный жир молока задерживаются в желудке, а сыворотка молока, содержащая легкоусвояемые альбумины, глобулины и лактозу, эвакуируется в кишечник.

Липаза желудочного сока оказывает слабый гидролизующий эффект на жиры, максимально расщепляет эмульгированные жиры, например жир молока.

Соляная кислота — важный компонент желудочного сока; вырабатывается париетальными клетками, расположенными в перешейке и верхнем отделе тела желудка. Соляная кислота участвует в регуляции секреции желудочных и поджелудочных желез, стимулируя образование гастрина и секретина, способствует превращению пепсиногена в пепсин, создает оптимум рН для действия пепсинов, вызывает денатурацию и набухание белков, что способствует переходу пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку, стимулирует секрецию фермента энтерокиназы энтероцитами слизистой двенадцатиперстной кишки, стимулирует моторную активность желудка, участвует в осуществлении пилорического рефлекса, оказывает бактерицидное действие.

Секреция соляной кислоты — цАМФ-зависимый процесс. Для функционирования системы секреции соляной кислоты необходимы ионы кальция. Работа кислотопродуцирующих клеток сопровождается потерей ионов H^+ и накоплением в клетках ионов OH^-, способных оказывать повреждающее действие на клеточные структуры. Реакции их нейтрализации активирует желудочная карбоангидраза. Образовавшиеся при этом бикарбонатные ионы выводятся в кровь, а на их место в клетки поступают ионы Cl^-. Первостепенную роль в процессах секреции соляной кислоты играет система клеточных АТФаз. NA^+/K^+ — АТФза переносит K^+ в обмен на Na^+ из крови, а H^+/K^+ — АТФза транспортирует K^+ из первичного секрета в обмен на выводимые в желудочный сок ионы H^+.

В состав желудочного сока входит небольшое количество слизи. Слизь (муцин) — продукт секреции добавочных клеток (мукоцитов) и клеток поверхностного эпителия желудочных желез. В ее состав входят нейтральные мукополисахариды, сиаломуцины, гли-

копротеины и гликаны. Муцин обволакивает слизистую оболочку желудка, препятствуя повреждающему действию экзогенных факторов. Мукоциты продуцируют также бикарбонаты, которые вместе с муцином образуют мукозно-бикарбонатный барьер, предохраняющий слизистую от аутолиза (самопереваривания) под воздействием соляной кислоты и пепсинов. Действию пепсинов на стенку желудка препятствует также щелочная реакция циркулирующей крови.

Регуляция секреции желудочного сока. В желудочной секреции выделяют три основные фазы, связанные с особенностями воздействия раздражающих факторов: сложнорефлекторную; желудочную нервно-гуморальную; кишечную гуморальную.

Первая фаза секреции — с л о ж н о р е ф л е к т о р н а я, является результатом действия сложного комплекса безусловных и условных рефлекторных механизмов. Начало ее связано с воздействием вида и запаха пищи на рецепторы соответствующих анализаторов (условные раздражители) или при непосредственном раздражении рецепторов ротовой полости (безусловные раздражители) пищей. Секреция желудочного сока наступает через 1...2 мин после приема корма. Этот срок И.П.Павлов назвал «запальным», так как от него зависит последующий процесс желудочного и кишечного пищеварения; в нем высокая концентрация соляной кислоты и ферментов.

Наличие сложнорефлекторной фазы убедительно было доказано И. П. Павловым в его опытах с так называемым «мнимым кормлением», в которых использовали собак после эзофаготомии (перерезки пищевода). При этом концы пищевода выводились наружу и вшивались в кожу шеи. Таким образом, поглощаемая собакой пища выпадала из верхнего конца пищевода, не попадая в желудок. Через короткий промежуток времени от начала «мнимого кормления» отмечалось выделение значительного количества желудочного сока с высокой кислотностью.

Для изучения желудочной секреции Гейденгайн использовал хирургический метод изоляции маленького желудочка от полости основного желудка (рис. 5.4). Таким образом, в соке, выделяемом из маленького желудочка, не было каких-либо пищевых примесей. Однако главный недостаток этого метода — денервирование малого желудочка из-за перерезки нервных стволов при операции. Выделение желудочного сока в таком желудочке начиналось через 30...40 мин после кормления собаки.

И. П. Павловым был предложен совершенно новый способ выкраивания малого желудочка, при котором его иннервация не нарушалась. Изоляция полости маленького желудочка от большого производилась только за счет слизистой оболочки, при сохранении целостности ветвей блуждающего нерва (см. рис. 5.4). Секреция желудочного сока в малом желудочке, изолированном по методу Павлова, начиналась через 1...2 мин после приема пищи.

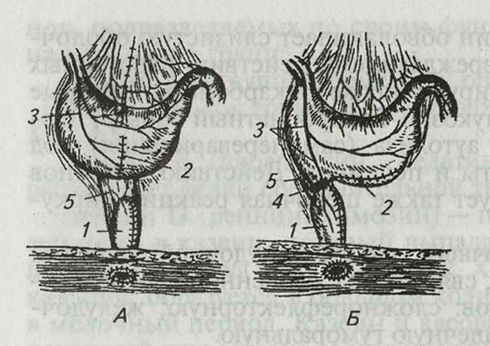


Рис. 5.4. Схема изоляции малого желудочка по Гейденгайну (*А*) и И. П. Павлову (*Б*):

1 — изолированный желудочек; *2* — линии разрезов; *3* — ветви блуждающего нерва; *4* — нервно-мышечная связь между большим желудком и изолированным желудочком по И. П. Павлову; *5* — брыжейка с сосудами, питающими изолированный желудочек

Таким образом, была доказана роль центральной нервной системы и иннервации желудка для осуществления первой фазы желудочной секреции.

Афферентный путь от рецепторов ротовой полости такой же, как и при слюноотделительном рефлексе. Нервный центр желудочного сокоотделения располагается в ядрах блуждающего нерва. Из нервного центра продолговатого мозга возбуждение к желудочным железам передается по секреторным нервным волокнам блуждающих нервов. Если у собаки перерезать оба блуждающих нерва, то «мнимое кормление» не вызовет выделение желудочного сока. Экспериментально доказано участие симпатических нервов в регуляции секреции желудочных желез, в основном слизистых клеток. Удаление солнечного сплетения, через которое идут симпатические нервные волокна желудка, приводит к резкому увеличению секреции желудочных желез.

На рефлекторную фазу желудочной секреции наслаивается вторая фаза — нейрогуморальная. Она начинается через 30...40 мин после начала приема корма, при механическом и химическом раздражении стенок желудка пищевым комком. Нейрогуморальная регуляция желудочной секреции осуществляется за счет действия биологически активных веществ: гормонов, экстрактивных веществ корма и продуктов гидролиза питательных веществ. Продукты переваривания и экстрактивные вещества пищи всасываются в кровь в пилорической части желудка и с током крови доставляются к фундальным железам.

Раздражение пищевым комом стенок желудка приводит к выработке специализированными клетками слизистой оболочки одного из гормонов желудочно-кишечного тракта — *гастрина*. Гастрин образуется в пилорической части желудка в неактивном состоянии (прогастрин) и превращается в активное вещество под действием соляной кислоты. Гастрин стимулирует освобождение такого биологически активного вещества, как *гистамин*. Гастрин и гистамин оказывают стимулирующее действие на желудочную секрецию, в первую очередь соляной кислоты.

Следует отметить, что биологически активные вещества, синтезируемые в желудочно-кишечном тракте, могут действовать непосредственно на клетки его слизистой оболочки со стороны их апикальных мембран. В то же время они могут всасываться в кровь и действовать на эпителиоциты со стороны подслизистой оболочки и базальной мембраны через интрамуральную нервную систему.

Третья фаза желудочной секреции — *кишечная гуморальная* — начинается при поступлении частично переваренного пищевого кома в двенадцатиперстную кишку. При действии на ее слизистую оболочку промежуточных продуктов гидролиза белков выделяется гормон *мотилин*, который возбуждает желудочную секрецию. В слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и начальном отделе тощей кишки образуется полипептид — *энтерогастрин*, действие которого аналогично гастрину. Продукты переваривания пищи (особенно белки), всосавшись в кишечнике в кровь, могут стимулировать желудочные железы, усиливая образование гистамина и гастрина.

Кроме веществ, стимулирующих секреторную деятельность желудочных желез, в желудке и кишечнике образуются вещества, вызывающие торможение желудочной секреции: *гастрон* и *энтерогастрон*. Оба эти вещества являются полипептидами. Гастрон образуется в пилорической части желудка и оказывает тормозящее влияние на секрецию фундальных желез. Энтерогастрон синтезируется в слизистой оболочке тонкого отдела кишечника при воздействии на нее жира, жирных кислот, соляной кислоты и моносахаридов. После снижения pH содержимого двенадцатиперстной кишки ниже 4,0 кислым химусом начинает вырабатываться гормон *секретин*, угнетающий желудочную секрецию.

К гуморальным факторам, тормозящим желудочную секрецию, относятся также гормоны *бульбогастрон*, *желудочный тормозной полипептид* (GIP), *холецистокинин*, *вазоактивный кишечный пептид* (VIP). Кроме того, резко угнетают секреторную деятельность клеток дна желудка даже небольшие порции жира.

Вещества, входящие в состав пищи, являются адекватными регуляторами желудочной секреции. При этом секреторный аппарат желудка приспосабливается к ее качеству, количеству и режиму питания. Мясная диета (у собак) повышает кислотность и переваривающую силу желудочного сока. Белки и продукты их переваривания обладают выраженным сокогонным действием, при этом максимум секреции желудочного сока приходится на второй час после приема пищи. Углеводная пища слабо стимулирует секрецию: максимум в первый час после приема пищи. Затем секреция резко падает и уже на невысоком уровне удерживается продолжительное время. Углеводная диета снижает кислотность и переваривающую силу сока. Жиры тормозят желудочную секрецию, но к концу третьего часа после приема пищи секреторная реакция достигает максимума.

Двигательная активность желудка. В неактивном состоянии (отсутствие приема пищи) мышцы желудка находятся в сокращенном состоянии. Прием пищи приводит к рефлекторному расслаблению стенок желудка, что способствует депонированию пищевого кома в полости желудка и транспорту желудочного сока.

Гладкие мышцы стенки желудка способны к спонтанной активности (автоматии). Адекватным раздражителем для них является растяжение стенок желудка пищей. В наполненном желудке возникают два основных типа сокращений: тонические и перистальтические. Тонические сокращения появляются в виде волнообразно распространяющегося сжатия продольного и косого мышечных слоев. Перистальтические сокращения совершаются на фоне тонических в форме волнообразного перемещения кольца сужения. Они начинаются в кардиальной части желудка в виде неполной кольцевой перетяжки, постепенно увеличиваясь, перемещаются к пилорическому сфинктеру; ниже кольца сужения происходит расслабление мышечных сегментов.

Перемещение пищевого кома в полость двенадцатиперстной кишки имеет прерывистый характер и регулируется раздражением механо- и хеморецепторов желудка и двенадцатиперстной кишки. Раздражение механорецепторов желудка ускоряет эвакуацию, а кишечника — замедляет.

Пилорический рефлекс обусловлен разными реакциями среды в полостях желудка (кислая) и двенадцатиперстной кишки (щелочная). Порция химуса, имеющего кислую реакцию, при поступлении в двенадцатиперстную кишку оказывает чрезвычайно сильное раздражающее действие на ее хеморецепторы. В результате рефлекторно сокращается круговая мышца пилорического сфинктера (запирательный пилорический рефлекс), что препятствует поступлению следующей порции химуса в полость двенадцатиперстной кишки до тех пор, пока ее содержимое полностью не нейтрализуется. При закрытии сфинктера остаток желудочного содержимого отбрасывается обратно в пилорический отдел желудка. Подобная динамика обеспечивает перемешивание в желудке пищевого содержимого и желудочного сока. В теле желудка такого перемешивания не происходит. После нейтрализации содержимого в двенадцатиперстной кишке пилорический сфинктер расслабляется и из желудка в кишечник переходит очередная порция пищи.

Скорость эвакуации пищевой массы из желудка зависит от многих факторов, прежде всего от объема, состава, температуры и реакции пищевого содержимого, состояния пилорического сфинктера и т. д. Так, пища, богатая углеводами, скорее эвакуируется из желудка, чем богатая белками. С наименьшей скоростью эвакуируется жирная пища. Жидкость начинает переходить в кишку сразу после ее поступления в желудок.

Моторная активность желудка регулируется парасимпатическими (блуждающим) и симпатическими (чревным) нервами. Блуждающий нерв, как правило, активирует ее, а чревный подавляет. Особенностью иннервации желудка (и всего желудочно-кишечного тракта) является наличие в его стенке крупных, так называемых *интрамуральных сплетений*: межмышечного (или Ауэрбахова) сплетения, локализованного между кольцевым и продольным слоями мышц, и подслизистого (или Мейснерова) сплетения, расположенного между слизистой и серозной оболочками. Морфологические особенности, медиаторный состав и особенности биопотенциалов подобных структур, имеющихся также в стенке матки, мочевого пузыря и других органов с гладкомышечными стенками, позволяют выделить их в особый тип вегетативной нервной системы — метасимпатическую нервную систему (наряду с симпатической и парасимпатической). Ганглии подобных интрамуральных сплетений представляют собой полностью автономные образования, имеющие собственные рефлекторные дуги и способные функционировать даже при полной децентрализации. В интактном организме структуры метасимпатической нервной системы имеют важное значение в местной (локальной) регуляции всех функций желудочно-кишечного тракта.

Гуморальными факторами, возбуждающими мышцы желудка, являются гастрин, гистамин, мотилин, холецистокинин, простагландины. Тормозящий эффект оказывают адреналин, бульбогастрон, секретин, вазоактивный кишечный пептид и желудочный тормозной полипептид.

Голодная периодика. Вплоть до конца XIX века считалось, что вне приема пищи желудочно-кишечный тракт находится в состоянии «покоя», т. е. его железы не секретируют, а желудочно-кишечный канал не сокращается. Однако уже в это время имелись свидетельства о появлении натощак сокращений желудка и кишечника у людей и животных. И. П. Павлов в длительных опытах на собаках установил периоды моторной активности желудка и синхронное усиление панкреатической, кишечной секреции и моторики кишечника. Он выделил в такой деятельности желудка регулярно чередующиеся периоды «работы» и «покоя» со средней продолжительностью соответственно 20 и 80 мин. Первопричиной периодической деятельности является состояние физиологического голода, поэтому подобные сокращения получили название *голодной периодики*.

Механизм голодной деятельности желудка связан с активацией гипоталамуса, дефицитом питательных веществ в крови, внутри- и внеклеточных жидкостях. Гипоталамус при участии головного мозга активирует пищевое поведение. Голодная деятельность пустого желудка и проксимальной части тонкой кишки обостряют чувство голода, что вызывает неосознанное двигательное беспокойство у животных и осознанное чувство голода у человека.

Периодическая деятельность пищеварительного аппарата способствует выведению ненужных организму веществ, а секреция поддерживает нормальную микрофлору кишечника, препятствуя распространению микрофлоры вверх по тонкой кишке. Благодаря периодическому выделению пищеварительных соков поддерживается нормальное состояние слизистой оболочки, ворсинчатого аппарата и щеточной каймы энтероцитов.

5.6. ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛУДОЧНОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ У НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ЖИВОТНЫХ

Желудочное пищеварение у лошади. Желудок у лошадей однокамерный (рис. 5.5). В зависимости от размеров лошади его емкость колеблется от 6 до 15 л. В желудке различают кардиальную, фундальную и пилорическую части. Кардиальная часть имеет расширенный слепой мешок, и в ней отсутствуют железы. В слизистой оболочке фундальной и пилорической частей расположены кардиальные, фундальные и пилорические железы. В желудке pH содержимого колеблется от 1,1 до 6,8, а концентрация соляной кислоты — от 0,05 до 0,29 %. В слепом мешке благодаря поступлению слюны сохраняется слабощелочная реакция, что способствует жизнедеятельности микрофлоры. Уже в слепом мешке начинается переваривание клетчатки и крахмала, но в меньшей степени, чем в преджелудках жвачных. В процессе пищеварения также принимают участие ферменты самого корма. Растительные диастазы в слабощелочной среде расщепляют крахмал до дисахаридов и глюкозы, чему способствует характерное для желудка лошади послойное распределение корма. Желудочный сок постепенно пропитывает и разжижает пищевой ком, поэтому внутри его в течение некоторого времени поддерживается слабощелочная среда. Слюна также способствует поддержанию щелочной реакции содержимого желудка в его кардиальной и центральной частях.

В пищевой массе, уже пропитанной желудочным соком, начинают действовать его ферменты — пепсины и липаза. Таким образом, в желудке лошади происходит одновременное переваривание

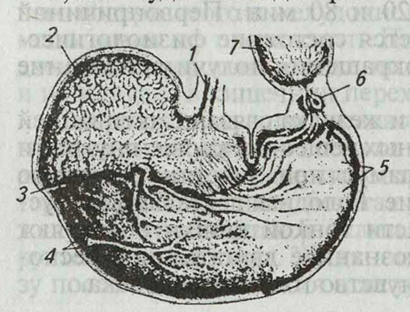


Рис. 5.5. Желудок лошади:

1 — кардиальный сфинктер; *2* — пищеводная часть; *3* — граница между пищеводной и фундальной частью; *4* — область дна; *5* — пилорическая часть; *6* — пилорический сфинктер; *7* — двенадцатиперстная кишка

углеводов, белков и жиров. Переваривание в желудке и эвакуация пищевого кома в двенадцатиперстную кишку — медленно протекающие процессы.

Секреция желудочного сока у лошади происходит непрерывно, а каждый прием корма усиливает ее. Даже пустой желудок выделяет за сутки в среднем до 30 л сока. Эта особенность позволила использовать лошадей в качестве продуцентов желудочного сока. В связи с непрерывным характером желудочной секреции фазы секреторной деятельности желудка у лошади выражены слабо.

Моторная функция желудка характеризуется периодичностью и волнообразностью. При снижении кислотности деятельность ее усиливается. По мере переваривания и эвакуации пищи кислотность желудочного сока снижается, а моторная деятельность возрастает.

Желудочное пищеварение у свиней. По морфофункциональным особенностям пищеварительных органов свиньи занимают промежуточное положение между травоядными животными с многокамерным желудком и плотоядными, у которых желудок однокамерный.

В однокамерном желудке свиньи (рис. 5.6) в отличие от желудка плотоядных животных кардиальная часть занимает около половины общей площади. В области впадения пищевода кардиальная часть желудка образует выпячивание — слепой мешок. По строению слизистую оболочку в желудке подразделяют на следующие зоны: пищеводную, кардиальную, дивертикул слепого мешка, зону дна желудка и пилорическую. В пищеводной зоне отсутствуют железы. В слизистой оболочке слепого мешка и кардиальной зоны расположены железы, вырабатывающие слизистый секрет, не содержащий пепсина и соляной кислоты. Железы фундальной и пилорической зон соответствуют таковым у плотоядных животных. Желудочный сок свиней содержит ферменты пепсин и химозин, наличие липазы точно не установлено.

Желудочная секреция у свиней происходит непрерывно. В связи с актом приема пищи желудочная секреция резко усиливается. Реф-

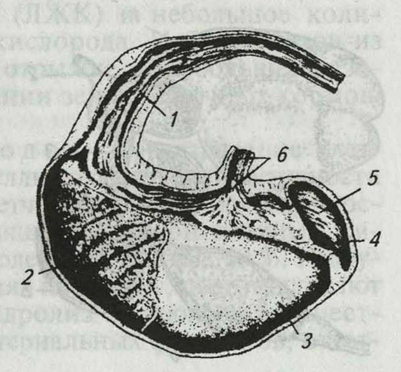




Рис. 5.6. Желудок свиньи:

1 — пилорический сфинктер; *2* — пилорическая часть; *3* — дно желудка; *4* — пищеводная часть; *5* — слепой мешок; *6* — кардиальная часть

лекторная фаза желудочной секреции наступает через 5—10 мин от начала кормления и продолжается около двух часов.

Особенностью желудочного пищеварения у свиней является слабое перемешивание пищевых масс при поедании кормов плотной консистенции и послойное распределение корма по мере его поедания. В желудке свиньи, так же как и лошади, одновременно идут амилолитические и протеолитические процессы. В кардиальной зоне желудка и слепом мешке создаются благоприятные условия для переваривания углеводов с помощью ферментов слюны и растительных кормов. В фундальной и пилорической частях под действием пепсина и соляной кислоты идет гидролиз белков до пептонов. В желудке свиньи происходит и молочнокислое брожение, но его интенсивность относительно невелика.

У новорожденных поросят желудочный сок не содержит свободной соляной кислоты. Кислая реакция в желудке обусловлена в этот период присутствием молочной кислоты, которая образуется при расщеплении гликогена, находящегося в клетках желудочных желез. Соляная кислота появляется в желудочном соке ко второй-третьей декаде.

Желудочное пищеварение у жвачных. Жвачные животные составляют достаточно крупную группу животных (крупный и мелкий рогатый скот, северные олени, верблюды и т. д.). Основными признаками, объединяющими животных этой группы, является наличие многокамерного желудка и жвачного процесса.

Желудок жвачных состоит из четырех отделов: рубец, сетка, книжка, сычуг (рис. 5.7). Из них только сычуг — истинный желудок, имеющий секреторные железы, продуцирующие желудочный сок. Рубец, сетка, книжка относятся к преджелудкам; пищеварение в них происходит за счет симбионтной микрофлоры рубца. В рубце переваривается значительная часть углеводов, липидов и белков корма.

В преджелудках происходит механическая, химическая, биологическая обработка корма, расщепление и синтез питательных веществ. Пищевая масса, поступающая в сычуг, по своему составу существенно отличается от съеденного корма.

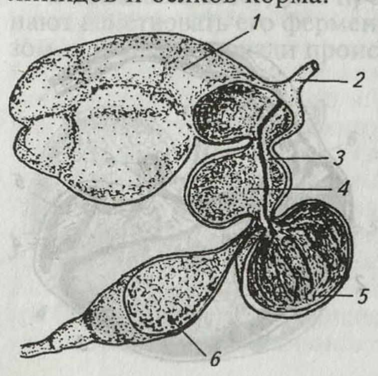


Рис. 5.7. Желудок жвачных:

1 — рубец; *2* — конечный участок пищевода; *3* — пищеводный желоб; *4* — сетка; *5* — книжка; *6* — сычуг

Пищеварительные функции рубца. Из пищевода смоченный слюной пищевой ком попадает в рубец. Емкость рубца у овец составляет 4...10 л, у крупного рогатого скота — 100...300 л. Рубец представляет собой большую бродильную камеру. Съеденный корм в рубце измельчается — этому способствует периодически повторяющаяся жвачка и только тогда переходит в последующие отделы пищеварительного тракта. В рубце переваривается до 50 % сухого вещества рациона. Характерной особенностью рубца является наличие богатой симбионтной микрофлоры, представленной более 100 видами бактерий и одноклеточных простейших (например, инфузории). Все симбионтные бактерии — анаэробы. Наиболее распространенные в рубце микроорганизмы — малые палочки и кокки (стрептококки, молочнокислые бактерии, целлюлолитические бактерии). Нормальная жизнедеятельность рубцовой микрофлоры обусловлена постоянством среды их обитания в полости рубца за счет следующих факторов:

частое поглощение корма и задержка его в рубце до 7...8 сут обеспечивает регулярное поступление субстратов для микроорганизмов;

растворимые продукты жизнедеятельности микроорганизмов легко всасываются в кровь или переводятся в другие отделы желудка, не накапливаясь в рубце;

температура в рубце поддерживается в пределах 38...42 °С, причем ночью она выше, чем днем;

слюна жвачных богата бикарбонатом; за счет нее в основном поддерживается объем жидкости, постоянство pH и ионного состава. За сутки в рубец поступает около 300 г $NaHCO_3$. В ней содержится также значительное количество мочевины и аскорбиновой кислоты, имеющих важную роль для жизнедеятельности симбионтной микрофлоры.

В процессе переваривания корма в рубце образуются газы в результате биохимической активности микроорганизмов. За сутки может образовываться до 1000 л газов в зависимости от вида корма: диоксид углерода (до 60...70 %), метан (40...50 %), азот, ацетон, летучие жирные кислоты (ЛЖК) и небольшое количество водорода, сероводорода и кислорода. Избыток газов из рубца в основном удаляется при отрыжке. Наибольшее газообразование происходит при поедании зеленых сочных кормов, особенно бобовых.

П е р е в а р и в а н и е   у г л е в о д о в. Переваривание клетчатки в рубце происходит за счет целлюлолитической активности симбионтных микроорганизмов. Клетчатка (или целлюлоза) — основная составляющая кормов, входящих в рацион жвачных животных. В растительных кормах ее содержится до 40...50 %. Инфузории и другие простейшие, разрыхляя клетчатку, подготавливают ее для воздействия ферментов. Гидролиз целлюлозы осуществляется с помощью нескольких бактериальных ферментов, ответ-

ственных за разные этапы расщепления ее макромолекул. Промежуточным продуктом расщепления клетчатки является дисахарид целлобиоза, который, в свою очередь, расщепляется до глюкозы. При этом фермент, отвечающий за начальный этап гидролиза, более лабилен и менее требователен к условиям среды, чем ферменты, катализирующие гидролиз уже частично расщепленного субстрата. Степень гидролиза клетчатки у жвачных снижается, если в корме увеличивается доля легкосбраживаемых углеводов (например, крахмала).

Крахмал в рубце может расщепляться до ди- и моносахаридов. В расщеплении крахмала принимают участие инфузории и бактерии. В рубце содержатся амилазы как растительного, так и микробного происхождения. Кроме того, некоторые простейшие (инфузории) способны захватывать и переваривать зерна крахмала, при этом бо́льшая часть субстрата накапливается в виде гликогена или амилопектина и затем сбраживается в течение длительного времени с почти постоянной скоростью. Это предупреждает внезапные вспышки брожения при поступлении в рубец свежего корма.

Простые сахара, поступившие с кормом или образовавшиеся в результате гидролиза макромолекул, активно используются как простейшими, так и бактериями рубца и сбраживаются до летучих жирных кислот. Брожению подвергаются и безазотистые остатки аминокислот. При сбраживании сахаров образуются жирные кислоты — молочная, уксусная, пропионовая, масляная и жидкие нелетучие. В рубце чаще преобладает уксусная кислота, в небольших количествах встречаются изомеры масляной и валериановой кислот.

Таким образом, образующиеся в результате гидролиза сахара́ (в том числе глюкоза) не успевают всасываться в кровь до превращения в ЛЖК. Поэтому концентрация глюкозы в крови у жвачных намного ниже, чем у моногастричных животных. Однако поступившие в кровь рубцовых вен ЛЖК замещают функции глюкозы: выступают в качестве источника энергии и участвуют в синтезе сложных углеводов и липидов. В частности, большое значение ЛЖК имеют в синтезе молочного жира. Введение в рационы лактирующих коров солей уксусной кислоты (например, ацетата натрия) значительно увеличивает удои и повышает жирность молока.

Таким образом, по сравнению с другими видами животных у жвачных значительно изменен углеводный обмен.

П е р е в а р и в а н и е   б е л к а. Белки, поступившие в рубец с кормом и слюной, расщепляются под действием протеолитических ферментов микроорганизмов до пептидов, аминокислот, а затем до аммиака. Пептиды, аминокислоты и аммиак используются бактериями для синтеза бактериального белка, имеющего для жвачных определенную питательную ценность. В процессе синтеза основная часть белка корма (40...80 %) превращается в белок

микроорганизмов, а остальной белок в неизмененном виде поступает в сычуг и кишечник. В сутки у коров образуется до 100 г микробного белка, причем этот белок содержит, в отличие от белка растительного происхождения, все незаменимые аминокислоты, т. е. является биологически полноценным.

Микроорганизмы рубца могут использовать не только белок, но и небелковые азотистые вещества корма. Поэтому оказалось возможным часть белка в рационе жвачных животных заменить синтетической мочевиной (карбамидом). В рубце карбамид расщепляется ферментом уреазой, выделяемой микроорганизмами, до аммиака и диоксида углерода. В рацион, содержащий карбамид в качестве заменителя белка, должны входить корма, богатые легкопереваримыми углеводами, для нормальной жизнедеятельности организмов, использующих карбамид и аммиак. В противном случае карбамид не усваивается в рубце и всасывается в кровь в неизмененном виде, вызывая сильную интоксикацию.

Моторика преджелудков. Сокращения отдельных частей преджелудков скоординированы между собой.

В норме рубец сокращается 2...5 раз в 2 мин. При этом происходит последовательное сокращение его отделов — преддверия рубца, дорсального мешка, вентрального мешка, каудодорсального слепого выступа, каудовентрального слепого выступа, а затем снова дорсального и вентрального мешков.

Сокращение дорсального мешка сопровождается отрыгиванием газов. При сокращении вентрального мешка плотное рубцовое содержимое отжимается в сторону левой голодной ямки, а разжиженная масса выжимается в сторону преддверия рубца. При этом поперечная складка опускается вниз и полужидкая масса заполняет преддверие рубца и сетку. Плотная масса рубцового содержимого, таким образом, благодаря моторике рубца медленно вращается против часовой стрелки. Происходящее при этом размельчение и перемешивание кормовой массы способствует созданию оптимальных условий для жизнедеятельности микрофлоры. Прекращение моторики рубца приводит к гибели симбиотической микрофлоры, развитию гнилостных процессов в рубце и сильной интоксикации организма.

Сетка сокращается каждые 30...60 с. Различают две фазы: вначале сетка уменьшается в размерах наполовину, затем слегка расслабляется, после чего сокращается уже полностью. Во время отрыгивания жвачки происходит дополнительное третье сокращение. При сокращении сетки грубые крупные частицы содержимого выталкиваются обратно в рубец, а измельченная и полужидкая пищевая масса поступает в книжку, а затем в сычуг. Переходу пищевой массы из книжки в сычуг способствует то, что во время сокращения сетки сычуг расширяется, в нем создается отрицательное давление и в результате этого жидкая масса засасывается из книжки.

Книжка сокращается в поперечном и продольном направлениях, благодаря этому происходит дополнительное мацерирование задержанных грубых частиц корма. Между листочками книжки более грубые частицы корма подвергаются дальнейшему перевариванию. Нежные, тонкие разветвленные листочки книжки обладают отличной всасывающей способностью. В книжке интенсивно всасывается вода, растворенные в ней органические вещества и минеральные соли, а уплотненное содержимое переходит в сычуг, где снова разбавляется, но уже желудочным соком, содержащим соляную кислоту. Таким образом происходит смена реакции жидкой фазы содержимого преджелудков.

Сокращение преджелудков регулирует находящийся в продолговатом мозге нервный центр. Парасимпатические нервы усиливают, а симпатические — тормозят сокращения преджелудков. На сокращения преджелудков влияет также кора больших полушарий. Раздражение рецепторов ротовой полости при пережевывании корма учащает и усиливает сокращения преджелудков. Раздражение рецепторов двенадцатиперстной кишки тормозит сокращение преджелудков. Отделы преджелудков рефлекторно влияют на моторику друг друга. Например, переполнение сычуга тормозит сокращения книжки, а переполнение книжки тормозит сокращения рубца и сетки. Моторика преджелудков сохраняется и при нарушении их связи с центральной нервной системой за счет интрамуральных нервных сплетений, однако при этом различные отделы сокращаются несогласованно.

Жвачный процесс. Характерной особенностью пищеварительных функций у жвачных животных является наличие процесса жвачки — отрыгивание части плотного содержимого рубца и его повторное пережевывание. Жвачный период начинается спустя некоторое время после еды в зависимости от характера корма и внешних условий: у крупного рогатого скота через 30...70 мин, у овец через 20...45 мин. За это время корм в рубце набухает и частично размягчается, что облегчает его пережевывание. Грубый корм задерживает появление жвачного периода. Быстрее начинается жвачный период при полном покое у лежащего животного. В ночное время жвачные периоды возникают чаще, чем днем. В сутки бывает 6...8 жвачных периодов, каждый из которых длится по 40...50 мин. В течение суток коровы пережевывают до 100 кг содержимого рубца.

В начале отрыгивания возникает дополнительное сокращение сетки и пищеварительного желоба, в результате чего жидкое содержимое сетки поднимается к кардиальному отверстию пищевода. Одновременно происходит остановка дыхания в фазе выдоха, а затем следует попытка вдоха при закрытой гортани. При этом сокращаются мышцы-инспираторы и диафрагма, но воздух в легкие не попадает. В связи с этим давление в грудной полости резко падает до 46...75 мм рт. ст., что приводит к засасыванию разжижен-

ной массы в пищевод. Затем дыхание восстанавливается и антиперистальтические сокращения пищевода способствуют продвижению пищевого кома по пищеводу в ротовую полость. После попадания отрыгиваемой массы в ротовую полость животное мелкими порциями заглатывает жидкую часть, а плотную, оставшуюся в ротовой полости, тщательно пережевывает.

Таким образом, жвачный процесс — это проявление сложного висцеромоторного рефлекса. Возбуждение от тактильных рецепторов преджелудков по центростремительным нервным волокнам в составе вагосимпатических нервов достигает центра жвачки в продолговатом мозге. Отсюда импульсы передаются на центр дыхания и ядра блуждающих нервов, затем по центробежным волокнам в составе блуждающих нервов к мышцам сетки, пищеводного желоба, пищевода, гортани и дыхательным мышцам.

Стимулирует отрыгивание содержимого преджелудков раздражение рецепторов преджелудка, особенно сетки и пищеводного желоба, грубыми частями корма. Пережеванная масса заполняет книжку и переходит в сычуг. Раздражение рецепторов этих отделов тормозит жвачный процесс.

Пищеварение в сычуге. Слизистая оболочка сычуга содержит железы, вырабатывающие сычужный сок. Сычужные железы секретируют непрерывно. За сутки образуется довольно большое количество сычужного сока: у коров — 40...80 л, у телок и бычков — 30...40, у взрослых овец — 4...11 л. При каждом кормлении животного происходит усиление секреции. У овец pH сока колеблется от 0,97 до 2,2, у коров — от 1,5 до 2,5. Как и у животных с однокамерным желудком, наиболее важные составляющие сычужного сока — это ферменты (пепсин, химозин, липаза) и соляная кислота.

Одна из существенных особенностей сычужного пищеварения — непрерывная секреция желудочного сока в связи с постоянным поступлением в сычуг предварительно подготовленной однородной массы. Такое состояние сычужных желез поддерживается постоянным раздражением механо- и хеморецепторов самого сычуга и интерорецептивным влиянием преджелудков.

Гуморальная фаза сычужной секреции осуществляется при участии гормонов и метаболитов пищеварительного тракта (гастрин, энтерогастрин, гистамин и др.). В регуляции секреторной деятельности сычуга принимают участие гормоны щитовидной железы, надпочечников, поджелудочной железы, половых желез и др.

В зависимости от вида кормов выделяется разное количество сычужного сока. Наибольшее его количество с высокой кислотностью и переваривающей способностью образуется при скармливании травы и сена бобовых трав, зерновых кормов и жмыха.

Сокращения сычуга, подобно однокамерному желудку, проявляются в форме перистальтических и слабых тонических движений. Периоды сокращений сменяются периодами покоя. Порция содержимого проходит через сычуг за 30...60 мин.

Особенности желудочного пищеварения у молодняка жвачных. Пищеварительные процессы в желудочно-кишечном тракте новорожденных (телят, ягнят и др.) значительно отличаются от аналогичных процессов у взрослых животных.

У новорожденных жвачных преджелудки недостаточно развиты в морфологическом и функциональном отношении (объем рубца, сетки и книжки соответствует половине сычуга). Интенсивный рост преджелудков происходит в первые месяцы жизни и стимулируется поеданием твердого корма. В годовалом возрасте рубец уже составляет около 80 % объема сложного желудка. У новорожденных телят, питающихся молоком, рубец недостаточно заселен бактериями и не принимает участия в процессе гидролиза и сбраживания питательных субстратов. В связи с этим содержание глюкозы и летучих жирных кислот в крови молодняка жвачных, питающихся молоком, аналогично таковому у животных с однокамерным желудком. По мере развития рубца содержание глюкозы в крови жвачных падает более чем в два раза, но повышается уровень летучих жирных кислот.

У молодняка жвачных молоко, минуя рубец, переходит из пищевода в книжку по так называемому пищеводному желобу, образованному складками слизистой оболочки. Главным стимулом для рефлекторного смыкания пищеводного желоба служит сам акт сосания. Рецепторы, раздражение которых вызывает этот рефлекс, находятся в слизистой оболочке языка, губ и глотки (рис. 5.8). При медленной выпойке желоб смыкается полностью и проглоченное молоко поступает непосредственно в сычуг. При быстром заглатывании большого количества пищеводный желоб смыкается не полностью и молоко частично попадает в рубец, где может задерживаться и загнивать. Поэтому телятам-молочникам молоко необходимо выпаивать из поилок с соской. Рефлекс пищеводного желоба сохраняется у телят до 2-месячного возраста, а затем постепенно угасает. По мере развития рубца в нем формируется популяция микроорганизмов, попадающих с кормом и водой. Важными факторами, участвующими в этом процессе, являются контакт телят со взрослыми животными и начало приема растительного корма. В рубце 2...3-месячных животных целлюлозолитическая активность уже достаточно высокая.

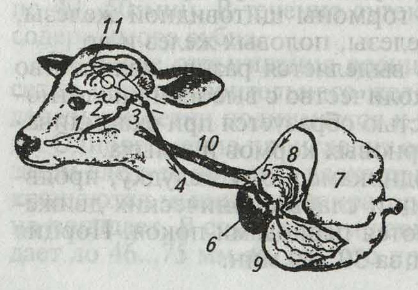


Рис. 5.8. Схема рефлекторной регуляции смыкания пищеводного желоба:

1 — рецепторы ротовой полости; *2* — афферентный путь от рецепторов ротовой полости; *3* — нервный центр продолговатого мозга; *4* — эфферентный путь в составе блуждающих нервов; *5* — пищеводный желоб; *6* — сетка; *7* — рубец; *8* — книжка; *9* — сычуг; *10* — пищевод; *11* — высшие центры рефлекса пищеводного желоба

В первые сутки у новорожденных отсутствуют жвачные периоды. У телят и ягнят они впервые появляются в возрасте 9...10 сут. Вначале жвачные периоды возникают редко (2...4 раза в сутки) и длятся всего 2...8 мин, затем их частота и продолжительность возрастают.

Сычуг также претерпевает определенные изменения в ходе онтогенеза. К моменту рождения все слои стенки сычуга оформлены, однако его железы не достигают полного развития. У новорожденных телят бóльшая часть соляной кислоты находится в сычуге в связанном состоянии. В первые дни после рождения в желудочном соке мало ферментов, поэтому важную роль в гидролизе питательных веществ играют ферменты материнского молока. С возрастом в сычужном соке увеличивается кислотность и концентрация активных протеолитических ферментов, причем у телят, получающих молочную пищу, преобладают химозин и желудочная липаза.

5.7. ПИЩЕВАРЕНИЕ В ТОНКОМ КИШЕЧНИКЕ

В результате пищеварения в тонком кишечнике происходит расщепление сложных питательных веществ до тех остатков (в основном мономеров), в которых они могут всосаться в кровь и лимфу. В кишечнике осуществляется окончательный гидролиз пищевых веществ под действием поджелудочного и кишечного соков, желчи и всасывание продуктов гидролиза.

К тонкому отделу кишечника относят двенадцатиперстную, тонкую и подвздошную кишки. В полость двенадцатиперстной кишки открываются протоки поджелудочной железы и желчный проток. Натощак содержимое двенадцатиперстной кишки имеет слабощелочную реакцию (pH 7,2...8,0). При поступлении в нее порций желудочного содержимого реакция среды становится кислой, однако быстро происходит ее нейтрализация за счет желчи, поджелудочного сока и кишечного сока, которые ингибируют желудочный пепсин. Чем выше кислотность дуоденального содержимого, тем больше выделяется поджелудочного сока и желчи.

Поджелудочный сок. Роль поджелудочной железы в пищеварительном процессе определяется ее внешнесекреторной деятельностью, т. е. выделением поджелудочного сока в просвет двенадцатиперстной кишки. Количество выделяемого за сутки поджелудочного сока в среднем составляет у жвачных 6...7 л, у свиней 8 л, у собаки 200...300 мл, у человека около 1 л. Поджелудочный сок представляет собой бесцветную жидкость щелочной реакции, обусловленной высокой концентрацией анионов HCO_3^-. Кроме того, в нем присутствуют хлорид натрия, хлорид кальция, фосфаты и другие неорганические ионы.

В поджелудочном соке содержатся ферменты, действующие на все группы питательных веществ: протеолитические, амилолитические и липолитические.

Трипсин — основной протеолитический фермент поджелудочного сока. Первоначально выделяется в виде неактивного профермента трипсиногена, который активируется ферментом, вырабатываемым слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки, — *энтеропептидазой* (энтерокиназой). Трипсин активен в щелочной среде, гидролизует белки и их промежуточные соединения — альбумозы и пептоны — до полипептидов, дипептидов и даже аминокислот.

Химотрипсин выделяется также в неактивном состоянии в виде химотрипсиногена и активируется трипсином; расщепляет белки преимущественно после их обработки пепсином и трипсином.

Панкреатопептидаза (эластаза) осуществляет гидролиз специфических белков соединительной ткани и мукополисахаридов, расщепляя их на пептиды и аминокислоты. Карбоксипептидаза отщепляет от пептидов свободные аминокислоты со стороны карбоксильной группы. Дезоксирибонуклеаза и рибонуклеаза осуществляют гидролиз нуклеиновых кислот.

Липаза — липолитический фермент поджелудочного сока. Обладает широким диапазоном действия на жиры, расщепляя их на глицерин и жирные кислоты. Растворяется в воде и действует на жиры только на границе раздела вода — жир. Липаза активируется ионами кальция и желчными кислотами.

К гликолитическим (или амилолитическим) ферментам поджелудочного сока относятся: амилаза — расщепляет крахмал, гликоген и амилопектин на декстрины и мальтозу; глюкозидаза (мальтаза) — расщепляет мальтозу на две молекулы глюкозы; фруктофуронидаза — расщепляет сахарозу на глюкозу и фруктозу.

У молодняка в молочный период в поджелудочном соке отмечается высокое содержание галактозидазы, расщепляющей молочный сахар лактозу на глюкозу и галактозу.

Секреция поджелудочной железы. Регуляция осуществляется с участием двух основных механизмов — нервно-рефлекторного и гуморального. Естественным стимулятором секреции служит прием пищи. Первая фаза секреции поджелудочной железы — сложно-рефлекторная — обусловлена одновременным действием условных (вид и запах пищи) и безусловных (жевание и глотание пищи) раздражителей. Афферентные пути от этих рецепторов аналогичны афферентным путям слюноотделительного рефлекса и рефлекса желудочной секреции. Эфферентные пути рефлексов поджелудочной секреции от центра, расположенного в продолговатом мозге, проходят в составе блуждающих нервов. Раздражение

блуждающего нерва оказывает слабое стимулирующее влияние на секрецию поджелудочной железы, однако при этом секрет железы существенно обогащается ферментами.

Секреция поджелудочного сока во время гуморальной фазы определяется гормонами желудочно-кишечного тракта, прежде всего секретином и холецистокинином (или панкреозимином). Секретин образуется в неактивном состоянии — в виде просекретина. В полости двенадцатиперстной кишки он активируется соляной кислотой и другими кислыми веществами, затем всасывается в кровь и оказывает стимулирующее действие на клетки поджелудочной железы. Секрецию поджелудочного сока, кроме того, стимулируют гастрин, серотонин, инсулин, вазоактивный интестинальный пептид, соли желчных кислот. Холецистокинин приводит к увеличению количества ферментов в поджелудочном соке при сохранении его объема. Тормозящим эффектом обладают глюкагон, простагландины, желудочный тормозной полипептид, кальцитонин.

Желчеобразование и желчевыделение. Секреция желчи осуществляется клетками печеночной паренхимы, собранными в печеночные дольки. От печеночных клеток начинаются желчные капилляры, которые объединяются в желчные протоки. Последние, сливаясь между собой, образуют печеночный проток, открывающийся в желчный пузырь. У лошади, верблюда, оленя желчный пузырь отсутствует, а его функцию выполняют хорошо развитые желчные ходы. Общее количество выделяющейся желчи за сутки составляет у лошади и жвачных около 6 л, у овец — 300...400 мл, у собаки — 250...300 мл.

В желчеобразовании различают три процесса:

активная секреция, например билирубина, желчных кислот;

фильтрация из плазмы крови воды и растворенных в ней веществ: глюкозы, креатинина, ионов калия, натрия, хлора;

реабсорбция, т. е. всасывание обратно в кровь некоторых элементов первичной или печеночной желчи.

Таким образом, часть веществ, входящих в состав желчи, синтезируется клетками печени, другие поступают в нее из плазмы крови.

В желчном пузыре происходит реабсорбция из желчи некоторых солей и воды, в результате чего из *печеночной желчи* образуется более густая, концентрированная, так называемая *пузырная желчь.* Плотность печеночной желчи составляет 1,009...1,013, содержание плотных веществ 1...5 %, pH 7,5. Пузырная желчь содержит 9...20 % плотных веществ; плотность ее 1,026...1,048, pH 6,8. Кроме того, в ее состав входит слизь, выделяющаяся бокаловидными клетками слизистой оболочки желчного пузыря. Желчь в печени образуется непрерывно, однако сфинктер желчного протока находится в сокращенном состоянии до тех пор, пока в полость кишечника не поступит пищевая кашица.

В состав желчи входят вода, слизь и пигменты (билирубин и биливердин), желчные кислоты (холевая, дезоксихолевая, литохолевая), желчнокислые соли, холестерин и лецитин, соли неорганических кислот. Ферменты в желчи отсутствуют.

Желчь, поступающая в кишечник, способствует пищеварению за счет своей щелочной реакции путем нейтрализации кислого химуса, поступающего из желудка. Натриевые соли желчных кислот уменьшают поверхностное натяжение воды и жира, способствуя эмульгированию жиров пищевой кашицы, при этом их поверхность увеличивается и облегчается процесс взаимодействия с липолитическими ферментами. Кроме того, соли желчных кислот активируют липазу поджелудочного сока и ускоряют всасывание конечных продуктов расщепления жира. Желчные кислоты усиливают моторику кишечника; соединяясь с нерастворимыми в воде жирными кислотами, образуют водорастворимые комплексы, всасывающиеся в кишечнике.

Желчеобразование в клетках печени происходит непрерывно, однако оно может быть стимулировано актом еды, раздражением блуждающего нерва или гуморальным путем (например, действие секретина).

Поступление желчи в двенадцатиперстную кишку регулируется нервно-рефлекторным и гуморальными механизмами. Первые порции желчи поступают в кишечник через 5...10 мин после приема пищи. Для накопления и выделения желчи важна синхронная работа мышц сфинктера желчного протока и мышц желчного пузыря. При эвакуации желчи сокращение стенок пузыря сопровождается расслаблением сфинктера. При накоплении желчи наблюдается обратный процесс — расслабление мышц стенок пузыря и сокращение сфинктера. Эта согласованная работа мышц регулируется нервно-рефлекторным и гуморальным путями. Раздражение блуждающего нерва приводит к сокращению мышц пузыря и расслаблению круговой мышцы сфинктера, т. е. эвакуации желчи. Стимуляция симпатического нерва прекращает поступление желчи в кишечник.

Гуморальная регуляция выделения желчи связана с выработкой в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки гормона холецистокинина под влиянием промежуточных продуктов гидролиза белков и жиров. Холецистокинин вызывает сокращение мышц пузыря и расслабление мышцы сфинктера желчного протока. Важный гуморальный возбудитель желчевыделения — и сама желчь: ее поступление в кишечник способствует желчеобразованию.

Структурно-функциональная организация эпителиального слоя тонкого кишечника. Для эпителия, выстилающего полость кишечника, характерна складчатая поверхность, проявляющаяся на разных уровнях организации кишечными складками, ворсинками и микроворсинками апикальной мембраны эпителиальных клеток (рис. 5.9). Кишечные ворсинки увеличивают поверхность эпителия в 8 раз, а микроворсинки — в 30...60 раз.

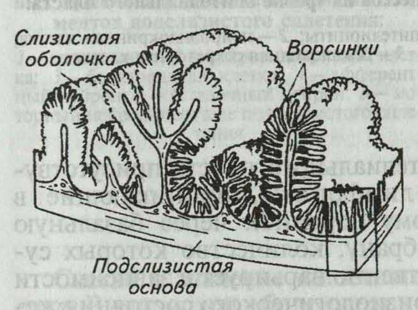


Рис. 5.9. Схема строения слизистой оболочки тонкой кишки



Рис. 5.10. Схема строения кишечной ворсинки

Основной структурной единицей слизистой тонкой кишки является в о р с и н к а, имеющая свой сосудистый, мышечный и нервный аппарат (рис. 5.10). Каждая ворсинка пронизана густой сетью кровеносных капилляров, в ней также находятся несколько лимфатических синусов. Капилляры ворсинок тесно контактируют с эпителиальными клетками, что облегчает путь пищеварительных субстратов и обмен между эпителием и кровеносной системой. В строме ворсинок находятся гладкомышечные клетки, обеспечивающие их продольное сокращение. Подобные ритмические сокращения ворсинок способствуют микроциркуляции и продвижению питательных веществ.

Поверхность кишечных ворсинок покрывает однослойный цилиндрический эпителий с ярко выраженной полярностью. Клетки эпителиального пласта представлены на 90 % энтероцитами с характерной исчерченной (или щеточной) каемкой, образованной микроворсинками апикальной плазматической мембраны (рис. 5.11). Кроме них в составе кишечного пласта встречаются бокаловидные клетки, секретирующие мукополисахариды, а также эндокринные клетки и клетки Панета, содержащие ацидофильные гранулы. В составе

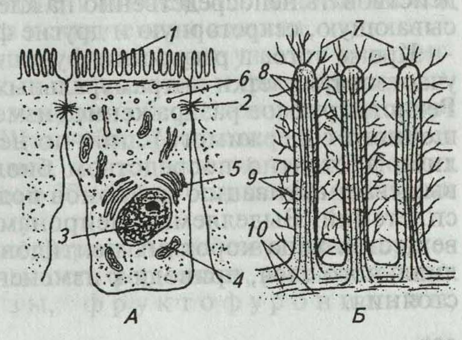


Рис. 5.11. Схема строения всасывающей клетки (*А*) кишечного эпителия и ее щеточной каемки (*Б*):

1 — микроворсинки; *2* — десмосома; *3* — ядро; *4* — митохондрии; *5* — аппарат Гольджи; *6* — эндоцитозные везикулы; *7* — гликокаликс; *8* — актиновые филаменты; *9* — филаменты α-актинина; *10* — нити миозина

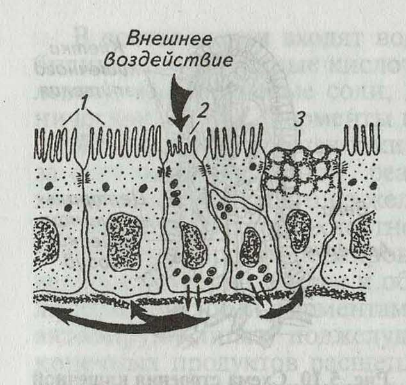


Рис. 5.12. Схема регуляции пищеварительных процессов на уровне эпителиального пласта:

1 — эпителиоциты; *2* — нейроэндокринная клетка; *3* — бокаловидная секреторная клетка

эпителиального пласта присутствуют лимфоциты, проникающие в строму ворсинок через базальную мембрану, количество которых существенно варьирует в зависимости от физиологического состояния желудочно-кишечного тракта.

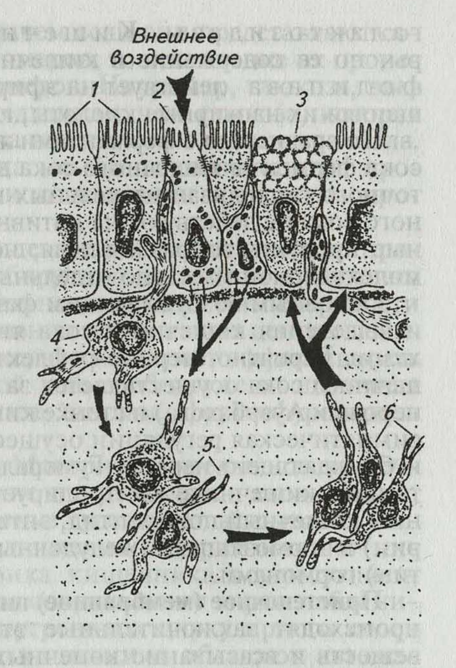
Слизистую оболочку тонкой кишки покрывает непрерывный слой так называемых *слизистых наложений*. В его состав входят слизь, фрагменты слущенных эпителиоцитов, мембранные везикулы, отдельные лейкоциты. Здесь могут также находиться пищевые частицы, бактерии, простейшие. От физико-химических свойств слизи зависит скорость проникновения через слой слизистых наложений тех или иных веществ. Доказано содержание в слизистом слое ряда гидролитических ферментов и его сорбционные свойства. Таким образом, слой слизистых наложений выполняет защитную (механическую и химическую), буферную, пищеварительную и транспортную функции.

Эпителиальный пласт кишечника — чрезвычайно сложная саморегулирующаяся система, находящаяся под строгим нервно-гуморальным контролем. Простейший механизм регуляции его функций локализован в пределах самого эпителия (рис. 5.12). Роль рецепторов играют нейроэндокринные клетки (совмещающие функции нервных и эндокринных клеток), которые в случае изменения тех или иных условий в полости кишечника приходят в состояние возбуждения и выделяют в базальную часть эпителиального пласта биологически активные вещества. Эти биологически активные вещества (например, серотонин) могут действовать непосредственно на клетки эпителия, изменяя их всасывающую, секреторную и другие функции.

Кроме того, в регуляции функций кишечного эпителия могут участвовать клетки интрамуральных нервных ганглиев (рис. 5.13). Регистрируемое раздражение (изменение параметров внутрикишечного содержимого) либо по нервно-синаптическим связям, либо дистантно посредством биологически активных веществ вызывает активацию нейронов подслизистого и межмышечного сплетений. Выделяемые нейронами классические медиаторы и вещества типа коротких пептидов действуют на клетки эпителиального слоя, приводя к изменению его функционального состояния.

Рис. 5.13. Схема регуляции пищеварительных процессов с участием нервных элементов подслизистого сплетения:

1 — эпителиоцит; *2* — нейроэндокринная клетка; *3* — бокаловидная клетка; *4* — афферентный нейрон; *5* — вставочный нейрон; *6* — моторный нейрон в составе подслизистого сплетения



Состав и значение кишечного сока. В слизистой оболочке тонкого кишечника содержатся либеркюновы железы, вырабатывающие кишечный пищеварительный сок. Кишечный сок — бесцветная жидкость, которая при отстаивании разделяется на два слоя: нижний, содержащий слизистые комочки, и верхний — жидкий прозрачный. Слизистые комочки состоят из секрета бокаловидных желез и слущенных эпителиальных клеток, на которых адсорбировано до 70...80 % ферментов. Кишечный сок обладает протеолитической, липолитической и амилолитической активностью.

Энтеропептидаза (энтерокиназа) продуцируется в начальной части тонкого отдела кишечника. Она гидролизует трипсиноген и прокарбоксипептидазу, превращая их в активные ферменты. Действие ее на другие белки ограничено вследствие высокой специфичности.

Аминопептидаза, аминотрипептидаза и другие кишечные пептидазы расщепляют в основном пептиды, образующиеся в результате действия пепсина и трипсина. Пептидазы расщепляют пептиды до свободных аминокислот. Кишечный сок гидролизует нативные белки, за исключением казеина.

Щелочная фосфатаза принимает участие в отщеплении фосфатидов от различных соединений и фосфорилировании углеводов, аминокислот и липидов, обеспечивая их транспорт через клеточные мембраны. Щелочная фосфатаза присутствует почти во всех тканях организма, но в эпителиальных клетках ворсинок тонкого кишечника ее в 30...40 раз больше, чем в печени или поджелудочной железе.

В кишечном соке имеются все ферменты, действующие на углеводы. Но особенно высока активность ферментов, расщепляющих дисахариды: глюкозидазы, фруктофуронидазы,

галактозидазы. Кишечная липаза расщепляет жиры, но ее содержание в кишечном соке незначительно. Фосфолипаза действует на эфирные связи в фосфолипидах, расщепляя их на жирные кислоты, глицерин и фосфаты.

По сравнению с ферментами желудочного или поджелудочного сока ферменты кишечного сока действуют на продукты промежуточного гидролиза питательных веществ. Так, пептидазы кишечного сока не действуют на нативные белки или высокомолекулярные продукты их разложения, но разлагают пептиды невысокой молекулярной массы до отдельных аминокислот.

Основным возбуждающим фактором в регуляции образования и выделения кишечного сока является сама пищевая кашица — *химус.* Вероятно, нервно-рефлекторная регуляция выделения кишечного сока осуществляется за счет нервных сплетений (Мейснерова и Ауэрбахова) в стенке кишечника. Симпатическая и парасимпатическая регуляции осуществляются посредством чревного и блуждающего нервов. Гуморальная регуляция сокоотделения в тонком кишечнике контролируется возбуждающими (вазоактивный кишечный полипептид, энтерокинин, холецистокинин, гастрин) и тормозящими (желудочный тормозной полипептид, секретин) гормонами.

Пристеночное (мембранное) пищеварение. В тонком кишечнике происходят заключительные этапы расщепления питательных веществ и всасывание конечных продуктов гидролиза. Ведущее место в осуществлении этих процессов занимает пристеночное, или мембранное, пищеварение, осуществляемое ферментными системами, локализованными на границе вне- и внутриклеточной среды. Необходимое для этого увеличение площади поверхности, на которой могут идти пищеварительные процессы, создается благодаря наличию специфических выростов плазматической мембраны энтероцитов — микроворсинок, которые образуют так называемую щеточную каемку. На поверхности микроворсинок, в свою очередь, имеется слой гликопротеидов — гликокаликс (см. рис. 5.11). Таким образом, достичь мембраны, т. е. места локализации пищеварительных ферментов, могут только небольшого размера молекулы. Поэтому пристеночное пищеварение наиболее эффективно для промежуточных продуктов гидролиза. Кроме того, оно происходит в стерильных условиях, поскольку бактерии и другие микроорганизмы не способны проникнуть через сеть гликокаликса. Это одно из основных отличий пристеночного пищеварения от полостного.

Другая особенность — это место локализации (топография). В отличие от полостного пищеварения, наиболее эффективного в двенадцатиперстной кишке, эффект пристеночного пищеварения максимален в тонкой кишке.

Пристеночное пищеварение сопряжено с процессами всасывания питательных веществ. Питательные вещества всасываются в

основном в виде мономеров. Причем если они представляют собой продукты расщепления олигомеров, то всасывание их происходит быстрее, чем просто мономеров. Например, глюкоза, введенная в кишку, всасывается медленнее, чем глюкоза, которая образуется как продукт гидролиза введенного в кишку крахмала. Это говорит о сопряженности на мембранах энтероцитов процессов гидролиза и транспорта и активизации транспорта процессами гидролиза.

Ферменты пристеночного пищеварения имеют двоякое происхождение: частично они адсорбируются из химуса, а частично синтезируются в самих эпителиальных клетках. На поверхности мембраны ферменты и соответственно их активные центры локализованы в определенном порядке, что повышает эффективность процессов гидролиза. В щеточной кайме обнаружены щелочная фосфатаза, аминопептидаза, липаза, амилаза, фруктофуронидаза и другие ферменты.

Моторика тонкого кишечника. Моторная деятельность кишечника обеспечивает перемешивание пристеночного слоя химуса, повышает внутриклеточное давление, усиливает всасывание пищеварительных веществ и передвижение содержимого по пищеварительному тракту. Моторика кишечника осуществляется благодаря координированным сокращениям и расслаблениям наружного продольного и внутреннего циркулярного слоев мышц. Волокна гладких мышц кишечника обладают автоматией, т. е. свойством ритмически сокращаться без воздействия внешних раздражителей.

Известно четыре типа кишечных сокращений: ритмическая сегментация, перистальтика, маятникообразные и тонические сокращения (рис. 5.14).

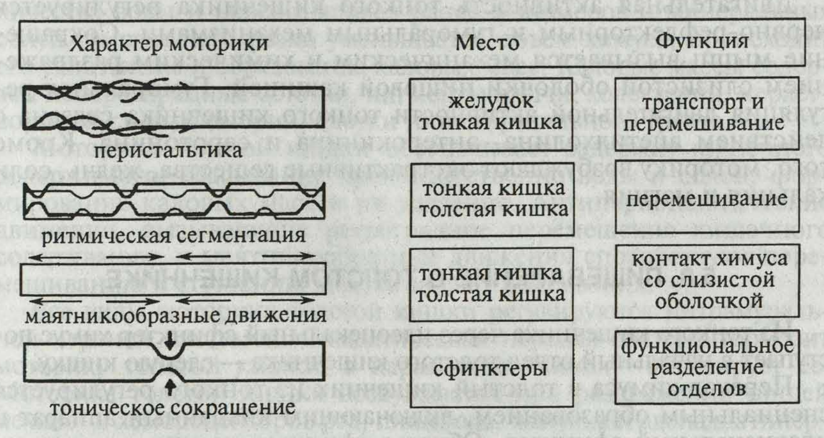


Рис. 5.14. Виды моторики кишечника

Ритмической сегментацией называются ритмические (8...10 раз в минуту) сокращения слоя циркулярных мышц, в результате чего возникают перетяжки (шириной 1...2 см) и участки расслабления мышц между этими перетяжками (шириной 15...20 см). Перетяжки сегментируют кишку, делят ее содержимое на части. Растяжение расслабленного участка возбуждает миоциты, что сопровождается образованием новой перетяжки. При этом расслабляются мышцы ранее образованной перетяжки.

Перистальтические сокращения подобны волне, распространяющейся вдоль по кишке и продвигающей ее содержимое. Волна начинается с сокращения циркулярных мышц выше порции химуса и растяжения продольных мышц ниже этой порции. Вдоль кишки могут одновременно идти несколько волн перистальтических сокращений. Слабые волны перемешивают поверхностный слой химуса вблизи стенки кишки. Мощные перистальтические волны могут распространяться по тонкой кишке вплоть до илеоцекальной заслонки и довольно быстро освобождать кишечник от пищевых масс.

Маятникообразные движения возникают при сокращении продольного, в меньшей степени циркулярного мышечного слоя. Такие движения перемещают химус «вперед-назад». Чередование ритмической сегментации и маятникообразных движений способствует тщательному перемешиванию пищевых масс.

Тонические сокращения обусловлены определенным тонусом гладких мышц тонкой кишки. Они составляют основу перистальтического, маятникообразного сокращений и ритмической сегментации. Отсутствие тонуса мышц кишечника (атония) исключает возможность любого вида сокращений. Ворсинки кишечника также постоянно сокращаются и расслабляются, что способствует обновлению химуса, всасыванию и оттоку лимфы.

Двигательная активность тонкого кишечника регулируется нервно-рефлекторным и гуморальным механизмами. Сокращение мышц вызывается механическим и химическим раздражением слизистой оболочки пищевой кашицей. Гуморальная регуляция двигательной активности тонкого кишечника связана с действием ацетилхолина, энтерокинина и серотонина. Кроме того, моторику возбуждают экстрактивные вещества, желчь, соли кальция и магния.

5.8. ПИЩЕВАРЕНИЕ В ТОЛСТОМ КИШЕЧНИКЕ

Из тонкого кишечника через илеоцекальный сфинктер химус поступает в начальный отдел толстого кишечника — слепую кишку.

Переход химуса в толстый кишечник из тонкого регулируется специальным образованием, включающим клапанный аппарат и илеоцекальный сфинктер. Обычно сфинктер находится в сокра-

щенном состоянии. При его кратковременном расслаблении порция содержимого из тонкого кишечника поступает в слепую кишку. Увеличение давления в толстой кишке повышает тонус сфинктера и тормозит поступление новой порции химуса. Симпатическая нервная система вызывает сокращение круговой мышцы сфинктера, парасимпатическая — его расслабление и поступление порции химуса в слепую кишку.

К моменту поступления химуса в слепую кишку гидролитическое расщепление и всасывание питательных веществ в основном заканчиваются. Ферменты в нем практически не вырабатываются. Пищеварительный сок толстой кишки выделяется в очень небольшом количестве и имеет щелочную реакцию (pH 8,5...9,0); при механических раздражениях толстой кишки сокоотделение усиливается в 8...10 раз. В соке толстой кишки нет энтерокиназы и сахаразы, щелочной фосфатазы в 15...20 раз меньше, чем в соке тонкого кишечника, незначительно присутствуют пептидазы, липазы, амилазы и нуклеазы. Гидролитическое расщепление непереварившихся веществ продолжается за счет пищеварительных соков, поступивших вместе с химусом из тонкого кишечника. Кроме того, в толстом кишечнике содержится богатая бактериальная флора. Ферменты бактериального происхождения расщепляют растительную клетчатку — целлюлозу, которая не поддается действию пищеварительных соков. Бактериальная флора вызывает гниение белка, в результате чего образуется ряд вредных химических веществ — индол, скатол, фенол и др. Они всасываются в кровь и обезвреживаются в печени. Микрофлора толстой кишки синтезирует необходимые для организма витамины (K, E и группы B). Сбалансированный рацион питания уравновешивает процессы брожения и гниения в толстой кишке.

В толстом кишечнике происходит всасывание значительного количества воды и невсосавшихся ранее мономеров и минеральных солей, за счет чего резко уменьшается объем химуса, происходит его уплотнение и образование каловых масс. Каловые массы содержат непереваренные остатки, пигменты желчи, холестерин, нерастворимые соли, бактерии, клетки пищеварительного тракта.

Моторика толстой кишки обеспечивает задержку кишечного содержимого, всасывание преимущественно воды и солей, формирование каловых масс и их удаление. Антиперистальтические движения, вызывающие ретроградное перемещение кишечного содержимого, и маятникообразные движения способствуют перемешиванию и сгущению химуса за счет всасывания.

Все виды моторики толстой кишки регулируются интрамуральной нервной системой. Симпатическая нервная система тормозит моторику толстой кишки, а парасимпатическая — активирует ее. Моторика толстой кишки возбуждается при раздражении пищей механо- и хеморецепторов рта, пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Раздражение рецепторов прямой кишки вызывает тор-

можение моторики толстой кишки. Высшие отделы ЦНС (эмоции, страх) могут влиять на характер движений толстой кишки.

Некоторые гуморальные факторы, такие, как серотонин, адреналин, глюкагон, тормозят моторику толстой кишки, а кортизон стимулирует.

Д е ф е к а ц и я — выведение кала. Процесс удаления каловых масс осуществляется координированным сокращением и расслаблением мышц стенки прямой кишки, внутреннего гладкомышечного сфинктера и наружного поперечнополосатого мышечного сфинктера, а также мышц промежности и брюшного пресса. Между актами дефекации внутренний и наружный сфинктеры находятся в состоянии тонического сокращения. До начала дефекации кал в прямой кишке отсутствует. Акт дефекации вызывается механическим раздражением каловыми массами нижних отделов толстого кишечника. Центр дефекации локализован в пояснично-крестцовой части спинного мозга. Дефекация начинается с сокращения продольных мышц прямой кишки, последующим сокращением кольцевых мышц стенки кишки и расслаблением мышц промежности одновременно с открытием сфинктеров. Акту дефекации способствует увеличение давления в брюшной полости, достигаемое сокращением брюшного пресса.

5.9. ВСАСЫВАНИЕ

Всасывание — это процесс транспорта компонентов пищи из полости желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма, его кровь и лимфу.

В полости рта эффективность всасывания ничтожно мала. Однако некоторые лекарственные вещества всасываются в этом отделе пищеварительной системы очень быстро. В желудке всасывается очень незначительное количество аминокислот, глюкозы, несколько больше воды и растворенных минеральных солей, алкоголь. Всасывание воды, электролитов, продуктов гидролиза питательных веществ осуществляется в основном в тонкой кишке, а также в подвздошной кишке и толстом кишечнике. Первостепенная роль в осуществлении этих процессов принадлежит клеткам кишечного эпителия — энтероцитам.

В зависимости от интенсивности пищеварения в процесс всасывания в тонкой кишке включается большее или меньшее число эпителиоцитов. Наиболее активны эпителиоциты верхней и средней части ворсинок. В среднем каждая эпителиальная всасывающая клетка обеспечивает жизнедеятельность $10^3...10^5$ клеток организма. При длительном голодании активная всасывающая деятельность энтероцитов продолжается: они абсорбируют эндогенные вещества из просвета кишки.

Различают два основных способа транспортировки веществ в

эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника — через клетку (*трансцеллюлярный*) и по межклеточным пространствам (*парацеллюлярный*). Посредством последнего переносится очень небольшое количество веществ, но наличие этого способа транспорта объясняет проникновение из полости кишечника во внутреннюю среду некоторых макромолекул (антител, аллергенов и др.) и даже бактерий.

Основным способом переноса веществ принято считать трансцеллюлярный. Он, в свою очередь, может осуществляться посредством двух основных механизмов — *трансмембранного переноса* и *эндоцитоза*. Эндоцитоз (пиноцитоз) — это транспорт с помощью образования эндоцитозных (пиноцитозных) инвагинаций апикальной мембраны между основаниями микроворсинок энтероцита. В результате этого процесса в цитоплазме энтероцита образуются многочисленные *эндоцитозные везикулы* — пузырьки, содержащие те или иные вещества. В процессе образования эндоцитозных везикул важная роль принадлежит цитоскелету микроворсинок и апикальной части эпителиальных кишечных клеток. Следует отметить, что параллельно с образованием эндоцитозных пузырьков в полость кишечника отделяются замкнутые фрагменты микроворсинок. Эти окаймленные везикулы несут на своей поверхности встроенные в мембрану ферменты и таким образом участвуют в процессах гидролиза питательных веществ (рис. 5.15).

Основным транспортным механизмом у взрослых животных считается трансмембранный перенос. Трансмембранный перенос может осуществляться с помощью *пассивного* и *активного транспорта*. Пассивный транспорт осуществляется по градиенту концентрации и не требует затрат энергии (диффузия, осмос и фильтрация). Активный транспорт — это перенос веществ через мембраны против электрохимического или концентрационного градиента с затратой энергии и при участии специальных транспортных систем — мембранных переносчиков и транспортных каналов.

Всасывание большинства веществ происходит за счет их активного «закачивания» через апикальную мембрану с затратой энергии и последующим пассивным оттоком пищевых субстратов через латеральную мембрану в межклеточные пространства. Отсюда они поступают в кровь и лимфу. Прямого использования АТФ в исчерченной каемке не обнаруже-

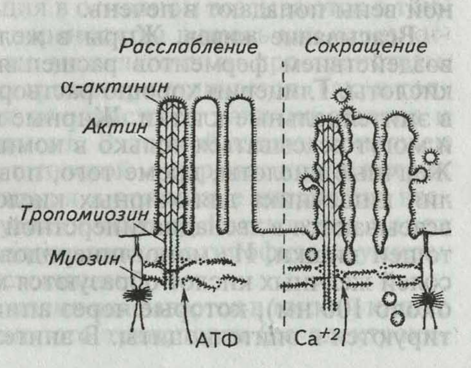


Рис. 5.15. Схематическое изображение функционирования сократительной системы апикальной части эпителиальных клеток тонкой кишки

но. Источником энергии для трансмембранного переноса субстрата, по-видимому, является градиент Na^+, т. е. постоянный поток ионов через мембрану, который создается за счет откачки этих ионов из клетки с затратой энергии Na^+/K^+ — АТФазой, локализованной в базолатеральной мембране. Таким образом, транспорт большинства веществ через апикальную мембрану энтероцитов Na^+-зависимый. Отсутствие Na^+ в растворе приводит к снижению активного транспорта субстрата.

Всасывание углеводов. Всасывание углеводов происходит только в виде моносахаридов в основном в тонком кишечнике и незначительно в толстом отделе кишечника. Всасывание глюкозы активизируется всасыванием ионов натрия. и не зависит от ее концентрации в химусе. Глюкоза аккумулируется в эпителиоцитах, а последующий ее транспорт в межклеточные пространства и в кровь происходит в основном по градиенту концентрации. Парасимпатические нервные волокна усиливают, а симпатические угнетают процесс всасывания моносахаридов в тонком кишечнике. В регуляции данного процесса важная роль принадлежит железам внутренней секреции. Всасывание глюкозы усиливают гормоны надпочечников, гипофиза, щитовидной железы: серотонин, ацетилхолин. Гистамин, соматостатин тормозят этот процесс.

Всосавшиеся моносахариды из капилляров ворсинок переходят в систему воротной вены печени. В печени значительное их количество задерживается и превращается в гликоген. Часть глюкозы используется всем организмом как основной энергетический материал.

Всасывание белков. Белок, поступающий с пищей, всасывается в виде аминокислот. Поступление аминокислот в эпителиоциты происходит активно с участием переносчиков и с затратой энергии. Из эпителиоцитов в межклеточную жидкость аминокислоты транспортируются благодаря механизму облегченной диффузии. Некоторые аминокислоты могут ускорять или замедлять всасывание других. Транспорт ионов натрия стимулирует всасывание аминокислот. Поступив в кровь, аминокислоты по системе воротной вены попадают в печень.

Всасывание жиров. Жиры в желудочно-кишечном тракте под воздействием ферментов расщепляются на глицерин и жирные кислоты. Глицерин хорошо растворим в воде и легко всасывается в эпителиальные клетки. Жирные кислоты нерастворимы в воде и могут всасываться только в комплексе с желчными кислотами. Желчные кислоты, кроме того, повышают проницаемость эпителия кишечника для жирных кислот. Липиды наиболее активно всасываются в двенадцатиперстной кишке и проксимальной части тощей кишки. Из моноглицеридов и жирных кислот с участием солей желчных кислот образуются мельчайшие мицеллы (диаметр около 100 нм), которые через апикальные мембраны транспортируются в эпителиоциты. В эпителиоцитах происходит ресинтез

триглицеридов. Из триглицеридов, холестерина, фосфолипидов, глобулинов в цитоплазме эпителиоцитов образуются хиломикроны — мельчайшие жировые частицы, заключенные в белковую оболочку. Они покидают эпителиоциты через латеральные и базальные мембраны, проходя в строму ворсинок, где попадают в центральный лимфатический сосуд ворсинки.

Грудной лимфатический проток впадает в переднюю полую вену, где лимфа смешивается с венозной кровью. Первый орган, в который попадают хиломикроны, — легкие, где они разрушаются и липиды попадают в кровь.

На скорость гидролиза и всасывания жира влияет ЦНС. Парасимпатический отдел вегетативной нервной системы усиливает, а симпатический — замедляет этот процесс. Всасывание жиров усиливают гормоны коры надпочечников, щитовидной железы, гипофиза, а также дуоденальные гормоны — секретин и холецистокинин. Вместе с лимфой и кровью жиры разносятся по организму и откладываются в жировых депо для дальнейшего использования в энергетических и пластических целях.

Всасывание воды и солей. Всасывание воды происходит на всем протяжении желудочно-кишечного тракта: бо́льшая часть — в тонком кишечнике, а оставшаяся вместе с растворимыми солями — в толстом кишечнике.

Всасывание воды происходит по законам осмоса. Вода легко проходит через клеточные мембраны из кишечника в кровь и обратно в химус. Гиперосмотический химус желудка, попадая в кишечник, вызывает поступление воды из плазмы крови в просвет кишки. Это обеспечивает изоосмотичность среды кишечника. По мере всасывания веществ из просвета кишки в кровь происходит снижение осмотического давления химуса, что вызывает абсорбцию воды.

Решающая роль в переносе воды через эпителиальный слой принадлежит неорганическим ионам, особенно натрия. Поэтому все факторы, влияющие на его транспорт, влияют и на транспорт воды. Кроме того, транспорт воды сопряжен со всасыванием аминокислот и сахаров.

Ионы натрия, калия и кальция в основном всасываются в тонком кишечнике. Ионы натрия переносятся в кровь как через кишечные эпителиоциты, так и по межклеточным пространствам. В разных отделах кишечника их транспорт отличается. Так, в толстой кишке всасывание натрия не зависит от наличия сахаров и аминокислот, а в тонкой — зависит. В тонкой кишке сопряжен перенос ионов натрия и хлора, в толстой — перенос ионов натрия и калия. При снижении содержания в организме натрия его всасывание в кишечнике резко увеличивается. Всасывание ионов натрия усиливают гормоны надпочечников и гипофиза, а угнетают гастрин, секретин и холецистокинин.

Основное количество ионов калия всасывается в тонкой кишке посредством активного и пассивного транспорта (по электрохи-

мическому градиенту). Роль активного транспорта меньше, он, вероятно, сопряжен с транспортом ионов натрия.

Ионы хлора начинают всасываться уже в желудке, но наиболее интенсивно в подвздошной кишке по типу как активного, так и пассивного транспорта.

Двухвалентные ионы всасываются из полости желудочно-кишечного тракта очень медленно. Так, ионы кальция всасываются в 50 раз медленнее ионов натрия. Еще медленнее всасываются ионы железа, цинка, марганца.

5.10. НЕПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Защитная функция. Стенка всех отделов желудочно-кишечного тракта на всем своем протяжении, по существу, представляет собой границу между внешней и внутренней средой организма. Вместе с пищей в полость пищеварительного тракта попадает значительное количество чужеродных веществ, бактерий, простейших и т. д. Поэтому неудивительно, что желудочно-кишечный тракт обладает многоступенчатой системой защиты от чужеродных факторов внешней среды.

Важные защитные функции выполняет сама система пищеварения за счет гидролиза чужеродных макромолекул до универсальных мономеров. Существенный вклад в контрольные механизмы вносит слой слизистых наложений, так как помимо избирательного транспорта веществ нейтрализует некоторые антигены в составе химуса за счет иммуноглобулинов.

Следующий барьер для чужеродных агентов — гликокаликс, который играет двоякую роль. Прежде всего он задерживает крупные негидролизованные молекулы, не пропуская их к апикальной мембране энтероцитов, и обеспечивает нейтрализацию некоторых антигенов за счет входящих в его состав иммуноглобулинов. В межклеточных пространствах эпителиального пласта и в собственно пластинке слизистой оболочки кишки осуществляется лимфоцитарный контроль всосавшихся нутриентов.

Таким образом, в тонкой кишке выделяют три основных компонента иммунологических и неиммунологических защитных механизмов:

пристеночная зона (слой слизистых наложений);
эпителиальный слой с гликокаликсом;
лимфоретикулярная система слизистой оболочки.

Пищеварительные секреты желудочно-кишечного тракта (слюна, желудочный сок, желчь) также выполняют защитную функцию за счет своих антибактериальных и обеззараживающих свойств. Такие защитные реакции желудочно-кишечного тракта, как тошнота и рвота, также имеют важное значение.

Эндокринная функция. В организме функционирует большое количество пептидных гормонов, продуцируемых так называемой диффузной эндокринной системой, клетки которой не агрегированы в железы, а рассеяны по всему телу. Особенно много таких клеток содержится в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Их совокупность называют *гастроинтестинальной гормональной системой.* Открыто большое число биологически активных пептидов, продуцируемых в желудочно-кишечном тракте (табл. 5.2), и некоторые из них уже синтезированы искусственно.

5.2. Гормоны желудочно-кишечного тракта

Название	Место выработки	Эффект действия
Вазоактивный интестинальный пептид	Двенадцатиперстная кишка	Угнетение желудочной секреции, секреция панкреатического сока; усиление кровотока
Гастрин	Желудок, двенадцатиперстная кишка	Стимуляция секреции HCl, моторики желудка
Гастрон	Желудок	Снижает объем желудочной секреции и кислотность желудочного сока
Гистамин	Все отделы желудочно-кишечного тракта	Стимулирует секрецию желудка и поджелудочной железы; расширяет кровеносные капилляры; активирует моторику желудка и кишечника
Мотилин	Проксимальный отдел тонкой кишки	Возбуждает секрецию пепсина желудком и секрецию поджелудочной железы; ускоряет эвакуацию содержимого кишечника
Секретин	Тонкий кишечник	Стимулирует секрецию бикарбонатов и воды поджелудочной железой, печенью, бруннеровыми железами, пепсина — желудком; тормозит желудочную секрецию
Серотонин	Все отделы желудочно-кишечного тракта	Тормозит выделение соляной кислоты в желудке; стимулирует выделение пепсина; активирует секрецию поджелудочной железы, желчевыделение и кишечную секрецию
Холецистокинин/панкреозимин	Тонкий кишечник	Тормозит секрецию соляной кислоты в желудке; усиливает сокращение желчного пузыря и желчевыделение, моторику тонкой кишки

Чрезвычайно важно, что многие из желудочно-кишечных гормонов идентифицированы центральной и периферической нервными системами и могут выполнять роль медиаторов. Таким образом, гастроинтестинальные гормоны (гастрин, секретин, холецистокинин, мотилин и др.) участвуют не только в локальной регуляции деятельности тех или иных участков пищеварительного тракта, но и, разносясь с кровью по всему организму, могут влиять на функционирование других систем и органов.

Гастроинтестинальные гормоны регулируют в желудочно-кишечном тракте секрецию воды, электролитов и ферментов, моторику, кишечное всасывание, высвобождение гормонов, пролиферативные процессы в эпителии и выполняют роль нейротрансмиттеров. Они оказывают также действие на сердечно-сосудистую, ЦНС и другие системы организма. Многие пептиды желудочно-кишечного тракта участвуют в метаболизме не только посредством гидролиза и всасывания питательных веществ, но и через гипоталамус и железы внутренней секреции.

Обращает на себя внимание способность кишечных гормонов влиять на разные функции пищеварительных органов. Один и тот же гормон может действовать по-разному на различные клетки-мишени; например, холецистокинин тормозит секрецию соляной кислоты в желудке, но усиливает секрецию пепсиногена.

Экскреторная функция. Для поддержания гомеостаза внутренней среды организма необходимо постоянное удаление продуктов метаболизма из кровотока. Такая экскреция обеспечивается ренальными (почечными) и экстраренальными (внепочечными) путями, среди последних важная роль принадлежит желудочно-кишечному тракту.

Через желудочно-кишечный тракт выделяются продукты обмена веществ (мочевина, мочевая кислота, креатинин), вода, минеральные вещества (натрий, калий, кальций, магний и др.), а также лекарственные вещества.

Различные отделы пищеварительного тракта обладают способностью выделять определенные вещества. Так, со слюной выделяются калий, натрий, кальций, йод; через стенку желудка и кишечника — мочевина, мочевая кислота, креатинин, молочная кислота, хлориды; поджелудочной железой и печенью — пурины, цинк и др.

Экскреторная функция пищеварительного тракта регулируется ЦНС, в частности парасимпатическая нервная система усиливает секрецию.

Таким образом, желудочно-кишечный тракт участвует в поддержании гомеостаза — постоянства состава и свойств внутренней среды организма.

5.11. ПИЩЕВАРЕНИЕ У ПТИЦ

Желудочно-кишечный тракт птиц хорошо приспособлен к быстрому и эффективному перевариванию кормов с небольшим содержанием клетчатки. Коэффициент переваримости корма у них выше, чем у млекопитающих. Скорость прохождения кормовой массы через пищеварительный канал у птиц также выше, что связано с меньшей протяженностью кишечника и более интенсивными процессами расщепления питательных веществ.

Одной из главных особенностей ротовой полости птиц является отсутствие зубов. Птицы не пережевывают корм; его размягчение и перетирание происходит в последующих отделах — зобе и мышечном желудке. Язык у них покрыт роговыми сосочками и способствует захвату и проглатыванию корма. Слюна выделяется в малом количестве, но за счет присутствия слизи она существенно облегчает проглатывание корма. Смешанная слюна птиц представляет собой вязкую, богатую муцином мутную жидкость с pH 6,9...7,2. За сутки у взрослых кур выделяется 7...25 мл слюны. В слюне содержатся амилолитические ферменты.

Изо рта корм поступает в зоб, который представляет собой одностороннее выпячивание вправо стенки пищевода. Зоб хорошо развит у кур, индеек, голубей. У гусей и уток истинный зоб отсутствует, а в конце пищевода имеется ампулообразное расширение (ложный зоб). Слизистая зоба не содержит желез, секретирующих ферменты, но здесь происходит переваривание питательных веществ с помощью ферментов растительных кормов, симбионтной микрофлоры и слюны. Основными микроорганизмами, населяющими зоб птиц, являются лактобациллы, кишечные палочки, энтерококки, грибы и дрожжевые клетки. В зобе достаточно интенсивно протекает гидролиз крахмала до мальтозы и глюкозы, брожение сахаров и образование молочной и других кислот под влиянием ферментов микрофлоры. При удалении зоба у подопытных птиц резко нарушается переваривание корма и может наступить смерть из-за резкого нарушения обмена веществ. Всасывания продуктов гидролиза в зобу не происходит.

Эвакуация содержимого зоба начинается через 1...3 ч после кормления. Общая продолжительность пребывания пищи в зобе у кур, индеек, голубей колеблется в пределах 3...18 ч.

Основная форма сокращения зоба — перистальтика. Сокращения зоба зависят от степени его наполнения. Пустой зоб сокращается чаще, но с малой амплитудой. Моторика регулируется симпатическими и парасимпатическими нервами. Раздражение парасимпатических нервов усиливает моторику зоба, симпатических — тормозит.

Желудок птиц состоит из двух отделов — железистого и мышечного. Первый сильнее развит у хищных птиц, второй — у зерноядных. Железистый желудок по функции напоминает простой желудок млекопитающих, а мышечный служит специализированным органом для перетирания корма.

Из зоба кормовая масса сначала попадает в железистый желудок, однослойный эпителий которого образует поверхностные простые железы. Кроме них в подслизистом слое имеется 30...50 сложных альвеолярных желез, соответствующих фундальным железам желудка млекопитающих. Желудочный сок птиц имеет кислую реакцию и содержит свободную соляную кислоту, муцин, ферменты. Пепсин птиц аналогичен пепсину млекопитающих. Кроме него,

возможно, в желудочном соке птиц есть еще две протеиназы — желатиназа и гастриксин. Однако у растительноядных птиц в железистом желудке происходит лишь незначительное переваривание пищи. Пищевой ком, пропитанный желудочным соком, попадает в мышечный желудок, где и происходит основной процесс желудочного пищеварения. По всей видимости, у птиц осуществляются все три фазы желудочной секреции: сложно-рефлекторная, гуморальная и кишечная.

Мышечный желудок соединен с железистым коротким перешейком. Его основная функция — сдавливание и перетирание пищи. Характерной особенностью мышечного желудка является твердая ороговевшая складчатая оболочка, называемая кутикулой. Ее образует затвердевший мукополисахаридный секрет расположенных под ней желез. Кутикула постоянно стирается и наращивается изнутри за счет секреции желез. В мышечном желудке постоянно находятся мелкие камешки и другие твердые частицы.

Частота сокращений мышечного желудка колеблется от 2...4 в 1 мин до одного раза в 3...5 мин. Давление в полости желудка повышается на пике сокращения у кур до 100...160 мм рт. ст., у гусей — до 250...280 мм рт. ст., что обеспечивает спрессовывание, раздавливание и перетирание содержимого. Основной раздражитель для сокращения во время пищеварения — механическое воздействие на стенки желудка. Регуляция моторной деятельности осуществляется нервно-гуморальным путем. Стимулирует моторику блуждающий нерв. Помимо перетирания пищи в мышечном желудке происходят интенсивные протеолитические процессы: кроме белков расщепляется 17...25 % углеводов, 9...11 % жиров.

Опорожнение желудка у птиц происходит рефлекторно. Однако пилорический рефлекс отличается от такового у млекопитающих в силу особенностей строения сфинктера и наличия кислой среды по обе стороны от него. У гусей в период пищеварения химус в кишечник поступает непрерывно, а у кур и уток — небольшими порциями.

Особенностью кишечного пищеварения у птиц по сравнению с млекопитающими является более высокая концентрация водородных ионов в химусе, т. е. более низкие значения pH во всех отделах тонкого кишечника. Поджелудочный сок у всех видов птиц отделяется непрерывно и обладает протеолитической, амилолитической и липолитической активностью. Чистый сок представляет собой жидкость с плотностью 1,0064...1,0108, pH 7,5...8,1.

Желчь у птиц представляет собой густую масляную жидкость темно-зеленого (пузырная желчь) или ярко-зеленого (печеночная желчь) цвета. Количество отделяемой желчи выше, чем у других видов животных, кроме свиней (в пересчете на 1 кг массы тела). Процесс желчеобразования подчиняется нервно-гуморальным механизмам.

Слизистая оболочка тонкого отдела кишечника птиц подобна таковой у млекопитающих, но в ней слабо развит подслизистый слой и отсутствуют бруннеровые железы. В теле ворсинок плохо выражены лимфатические полости и отсутствуют системы лимфатических протоков. Кишечный сок содержит энтерокиназу и обладает амилазной, мальтазной, сахаразной и пептидазной активностью. Подавляющее большинство ферментов в тонком кишечнике, как и у млекопитающих, участвует в пристеночном пищеварении.

К толстому отделу кишечника относится прямая кишка с парными слепыми отростками, в которых осуществляются следующие процессы:

расщепление клетчатки с участием ферментов микрофлоры;

протеолиз под влиянием ферментов тонкого отдела кишечника;

превращение азотистых веществ с участием микрофлоры;

синтез витаминов группы В;

всасывание воды и минеральных веществ.

Заполнение слепых кишок происходит периодически — один раз в 35...70 мин за счет антиперистальтических движений прямой кишки и одновременной перистальтики самих отростков. Моторика слепых отростков осуществляется автоматически.

Толстый отдел кишечника впадает в клоаку. Прямая кишка открывается в каловый синус, где и происходит формирование кала. Кал, проходя через мочеполовой синус, смешивается с мочой. Мочевая кислота кристаллизуется и покрывает каловые массы белым налетом; в полужидком состоянии помет выделяется наружу.

Глава 6
ФИЗИОЛОГИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ

●

У всех позвоночных животных кровь циркулирует по замкнутой системе кровеносных сосудов, так как только при условии непрерывного движения она выполняет свои важнейшие транспортные функции.

Система органов кровообращения схематично включает в себя следующие звенья.

1. Сердце — орган, работающий как насос; перекачивает кровь из венозного русла в артериальное и создает в начале артерий высокое гидростатическое давление.

2. Артериальные сосуды — по их руслу кровь течет от сердца и распределяется по всем органам и тканям организма.

3. Капиллярная сеть — здесь происходят обменные процессы между кровью и тканями.

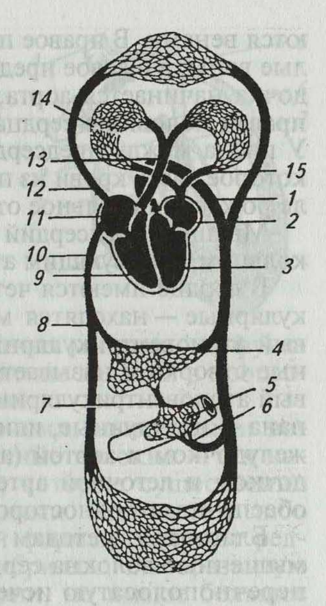
4. Венозные и лимфатические сосуды — по ним кровь и лимфа от тканей и органов возвращаются обратно в сердце.

Различают большой и малый круги кровообращения (рис. 6.1.). Большой круг начинает аорта из левого желудочка — самый крупный в организме артериальный сосуд. От аорты ответвляются артерии ко всем органам и тканям; состав артериальной крови одинаков во всех артериальных сосудах большого круга кровообращения. Внутри органов артерии разветвляются на средние и мелкие артерии, артериолы и капилляры. После прохождения через капиллярную сеть состав крови изменяется: уменьшается содержание кислорода и питательных веществ, увеличивается количество диоксида углерода и других продуктов обмена веществ и жизнедеятельности тканей. Такая кровь называется венозной, причем ее состав и свойства изменяются, что связано со спецификой и физиологической активностью органов.

Венозные капилляры объединяются в венулы, затем сливаются в более крупные вены; вся венозная кровь собирается в переднюю и заднюю полые вены, впадающие в правое предсердие. В переднюю полую вену впадают грудной и шейный лимфатические протоки: венозная кровь вблизи правого предсердия смешивается с лимфой и ее состав усредняется, т. е. уже исчезают органные особенности.

Рис. 6.1. Схема кровообращения:

1 — аорта; *2* — левое предсердие; *3* — левый желудочек; *4* — печеночная артерия; *5* — сеть капилляров большого круга; *6* — артерия кишечника; *7* — воротная вена; *8* — печеночная вена; *9* — правый желудочек; *10* — нижняя полая вена; *11* — правое предсердие; *12* — верхняя полая вена; *13* — легочная артерия; *14* — сеть капилляров малого круга; *15* — одна из четырех легочных вен



Большой круг кровообращения включает добавочные круги — шунтовой механизм сердца, почечный и печеночный круги (см. раздел 6.4). Малый, или легочный, круг начинает из правого желудочка легочная артерия — единственная в организме артерия, несущая венозную кровь в легкие. В легких легочная артерия разветвляется на артериолы и капилляры, где происходит освобождение крови от диоксида углерода и обогащение ее кислородом, т. е. происходит артериализация крови. Артериальная кровь течет по легочным венулам и венам. Легочные вены — также единственные вены в организме, содержащие артериальную кровь, впадают несколькими стволами в левое предсердие.

В кругах кровообращения кровь распределяется следующим образом: сердце в фазе расслабления содержит около 7 % крови, малый круг кровообращения — 9, большой круг — 84 %. При этом следует учитывать, что в отдельных органах депонированная кровь, содержащаяся главным образом в капиллярах и венулах, составляет около половины от всего объема крови в организме.

6.1. ФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЦА

Строение сердца. Сердце является полым мышечным органом. Изнутри полости сердца (предсердия и желудочки) выстланы эндокардом — внутренней оболочкой сердца. Снаружи мышечный слой (миокард) покрыт эпикардом — наружной оболочкой сердца. От органов грудной полости сердце отделено перикардом — сердечной сорочкой. Между эпикардом и перикардом находится перикардиальная полость, заполненная серозной жидкостью, предохраняющей сердце от трения с соседними органами. Кроме того, перикард ограничивает растяжение сердца во время заполнения его кровью.

В сердце имеются два предсердия и два желудочка — левые и правые. Кровеносные сосуды, впадающие в предсердия, называ-

ются венами. В правое предсердие впадают передняя и задняя полые вены, а в левое предсердие — легочные вены. Из левого желудочка начинается аорта, из правого — легочная артерия. Левая и правая половины сердца сообщаются только в плодном периоде. У плода между предсердиями имеется овальное отверстие, через которое часть крови из правого предсердия попадает в левое. После рождения овальное отверстие закрывается и запустевает.

Мышцы предсердий отделены от желудочков сухожильным кольцом, образующим атриовентрикулярную перегородку.

В сердце имеются четыре клапана. Два из них — атриовентрикулярные — находятся между предсердиями и желудочками. Левый атриовентрикулярный клапан имеет две соединительнотканные створки и называется двустворчатым, или митральным, правый атриовентрикулярный клапан — трехстворчатым. Еще два клапана — полулунные, или кармашковые, — находятся между левым желудочком и аортой (аортальный клапан), между правым желудочком и легочной артерией (пульмональный клапан). Клапаны обеспечивают одностороннее движение крови в сердце.

Благодаря методам световой микроскопии выяснено, что мышечные волокна сердца, как и скелетные мышцы, имеют поперечнополосатую исчерченность вследствие чередования темных (анизотропных) и светлых (изотропных) участков, что связано с расположением в миофибриллах актиновых и миозиновых протофибрилл. В отличие от скелетных мышц волокна миокарда короткие, прерываются на уровне вставочных дисков. Мембраны вставочных дисков пересекают миофибриллы на уровне Z-мембран, скрепляющих актиновые нити, и имеют складчатое строение, увеличивающее их поверхность в несколько раз. Миофибриллы обеспечивают сокращение и расслабление сердечной мышцы.

Сарколемма сердечных мышечных волокон состоит из плазматической мембраны и покрывающей ее базальной мембраны, образованной мукополисахаридными нитями. Эти образования ответственны за клеточную проницаемость, генерацию и проведение электрических импульсов.

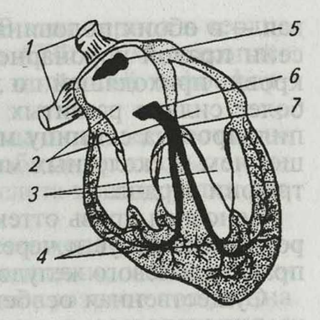
В миокардиоцитах, как и в других клетках организма, имеются одно или несколько ядер, митохондрии, саркоплазматический ретикулум и другие внутриклеточные образования.

В мембранах митохондрий осуществляются аэробные окислительные процессы и окислительное фосфорилирование. У животных с высокой частотой сердечных сокращений (400...500 ударов в 1 мин) в миокардиоцитах находится большое число митохондрий, у животных с более редкой частотой сердечных сокращений (до 100 ударов в 1 мин) митохондрии располагаются более редко и содержат меньшее число внутренних мембран.

Система саркоплазматического ретикулума и Т-система мио-

Рис. 6.2. Схема проводящей системы сердца:

1 — верхняя и нижняя полые вены; *2* — предсердия; *3* — желудочки; *4* — папиллярные мышцы; *5* — синусный узел (Кейт — Флака); *6* — атриовентрикулярный узел (Ашоф — Тавара); *7* — пучок Гиса



кардиоцитов развиты слабее, чем в скелетных мышцах, но функции их совпадают: депонирование и выделение кальция в процессах сопряжения возбуждения и сокращения.

Наряду с сократительными, или рабочими, мышечными волокнами в сердце имеются другие мышечные волокна — так называемые клетки проводящей системы, которые существенно отличаются деталями строения и функциями. Эти клетки либо цилиндрической, либо сильно вытянутой формы, содержат редкие, беспорядочно расположенные миофибриллы, слаборазвитую Т-систему, немногочисленные митохондрии, но имеют большое количество гликогена в форме гранул. На основании перечисленных морфологических признаков ясно, что клетки проводящей системы не способны к выполнению сократительных функций, а предназначены для генерации и распространения по сердцу электрических импульсов.

Проводящая система сердца (рис. 6.2.) представляет собой скопления вышеупомянутых атипичных мышечных клеток, образующих узлы, пучки и волокна. Ведущая часть проводящей системы сердца — синоатриальный, или синусный, узел, или узел Кейт — Флака, — находится в правом предсердии, между правым сердечным ушком и устьем полых вен, поверхностно под эпикардом. Второй узел — атриовентрикулярный, или узел Ашоф — Тавара, — расположен в перегородке между предсердиями и желудочками, ближе к правому предсердию. От него отходит короткий толстый пучок Гиса, прободающий сухожильную перегородку между предсердиями и желудочками. Войдя в межжелудочковую перегородку, пучок Гиса расходится на два ствола — ножки пучка Гиса, идущие соответственно в мышцы правого и левого желудочков. Ножки пучка Гиса разветвляются на более тонкие волокна — волокна Пуркинье, контактирующие с сократительными волокнами сердечной мышцы.

Кровоснабжение и иннервация сердца. Сердце снабжается кровью через две коронарные артерии — первые артерии, которые отходят от дуги аорты сразу за полулунными клапанами. Левая коронарная артерия разветвляется в левой половине сердца, а пра-

вая — в обоих половинах сердца и в его перегородке. Хотя бассейн правой коронарной артерии больше, чем левой, но объем крови, приходящей по левой коронарной артерии, больше из-за более сильно развитых мышц левого желудочка. Количество капилляров на единицу массы сердечной мышцы в два раза больше, чем в скелетных мышцах, и возрастает при рабочей гипертрофии сердца.

Венозная кровь оттекает от сердца главным образом через коронарный синус и через мелкие вены (вены Тебезия) в полости правого и левого желудочков.

Существенная особенность кровообращения в сердце заключается в том, что во время систолы кровеносные сосуды сдавливаются и приток крови к миокарду, особенно к желудочкам, резко снижается. Во время диастолы кровоток по сосудам сердца возобновляется.

Все нервы, подходящие к сердцу, имеют смешанное вагосимпатическое происхождение. Парасимпатические нервы иннервируют предсердия и главным образом узлы проводящей системы сердца. Симпатические нервы распределяются в основном в желудочках и в меньшей степени в предсердиях и иннервируют сократительные мышечные волокна. Коронарные артерии и артериолы также иннервируются симпатическими и парасимпатическими нервами.

В составе сердечных нервов имеются не только эфферентные нервы, передающие информацию из центральной нервной системы в сердце, но и афферентные волокна. Они начинаются с чувствительных нервных окончаний в предсердиях и желудочках, отвечая на напряжение и растяжение сердечной мышцы, а также участвуют в проведении болевой чувствительности от сердца в высшие отделы головного мозга.

Особенности обмена веществ в сердце. Образование энергии в сердце происходит в процессе окисления питательных веществ, главным образом глюкозы, жирных кислот, особенно уксусной и ацетоуксусной кислот и других, в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Для того чтобы освободившаяся в аэробных условиях энергия могла использоваться сердцем, она должна быть превращена в энергию макроэргических фосфорных соединений, главным образом АТФ, АДФ и креатинфосфат (КФ). Эти процессы называются окислительным фосфорилированием, благодаря им достигается расчленение аэробных и анаэробных процессов во времени, а также процессов освобождения и потребления энергии.

Таким образом, в целом энергетический обмен в сердечной мышце не отличается от такового в других мышцах. Специфическая особенность работы сердца заключается в непрерывных ритмических сокращениях и расслаблениях. Во время каждого сокращения сердце испытывает кислородную недостаточность, так как сокращающаяся сердечная мышца сдавливает коронарные сосуды

и приток крови к миокарду уменьшается. В этот период в сердце преобладают анаэробные процессы: распад АТФ и КФ, накопление продуктов обмена, главным образом молочной и фосфорной кислот.

Во время расслабления сердечная мышца получает достаточный приток крови и в ней преобладают аэробные процессы: окисляется молочная кислота, а фосфорная кислота используется для ресинтеза макроэргов.

Поразительна скорость, с которой происходят смены биохимических процессов в сердце. Ранее считали, что концентрация в сердце АТФ, АДФ, КФ и других макроэргов постоянна и мало зависит от работы сердца. Последние исследования с применением цитохимических методов показали, что во время каждого сердечного цикла происходят значительные изменения ультраструктуры миокарда. Меняется количество, объем и структура митохондрий, количество гранул гликогена, концентрация макроэргических фосфорных соединений, активность ферментов.

Если во время систолы в миокарде уменьшается концентрация АТФ, АДФ и КФ, то в диастолу осуществляется их ресинтез и восстановление общего количества.

Следует также учесть, что сердце способно извлекать из крови больше кислорода, чем скелетные мышцы, а также эффективнее использовать кислород миоглобина и регулировать объем крови, проходящей через коронарные сосуды. Чем интенсивнее работа сердца, тем больше крови протекает через миокард и больше кислорода затрачивается сердцем, увеличивается коэффициент утилизации кислорода.

Эндокринная функция сердца. Хотя сердце и не является железой внутренней секреции, но в нем образуется натрийуретический гормон, участвующий в регуляции уровня ионов натрия в крови. При повышенном кровяном давлении этот гормон увеличивает выведение почками натрия и воды, тем самым уменьшая объем крови в организме и снижая ее давление.

6.2. СВОЙСТВА СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

Основными свойствами сердечной мышцы, определяющими непрерывное ритмическое сокращение сердца в течение всей жизни организма, являются автоматия, возбудимость, проводимость и сократимость.

Автоматия. Под автоматией понимают способность сердечной мышцы ритмически возбуждаться и сокращаться без каких-либо внешних по отношению к сердцу воздействий, т. е. без участия нервной системы и гуморальных факторов, доставляемых к сердцу кровью.

Доказательством автоматии сердца послужили следующие наблюдения и эксперименты.

Изолированное сердце, т. е. выведенное из организма и помещенное в питательный раствор, продолжает самопроизвольно сокращаться. Даже разрезанное на кусочки, оно сокращается в том же ритме, что и у здорового животного. Если у животного денервировать сердце, т. е. перерезать все нервные стволы, подходящие к сердцу, оно продолжает сокращаться.

На способности работать без воздействия внешних раздражителей основана пересадка сердца. Оживление остановившегося сердца достигается восстановлением спонтанной активности сердца, его автоматии.

В чем причина такого уникального свойства сердца? У большинства беспозвоночных животных автоматия связана с нервными ганглиями, расположенными вблизи сердца, т. е. имеет нейрогенную природу. У всех же позвоночных животных и у части беспозвоночных автоматия сердца обусловлена не нервными, а мышечными клетками, которые самопроизвольно деполяризуются после каждого потенциала действия. Эти клетки называются пейсмекерами, или «задающими сердечный ритм», или водителями сердечного ритма. Такая теория автоматии сердца называется миогенной.

Способностью к автоматии обладают атипичные мышечные клетки, составляющие проводящую систему сердца.

Ведущую роль в автоматии играет с и н у с н ы й у з е л. Он обладает наиболее высокой активностью по сравнению с другими участками проводящей системы, частота импульсации в нем наиболее высокая, и он задает определенную частоту сокращения сердца в состоянии физиологического покоя. Такой ритм обычно называют синусным ритмом, а синусный узел — *водителем ритма сердца первого порядка*.

Если отделить лигатурой синусный узел от предсердий (опыт Станниуса), то обычно сердце останавливается. Однако через некоторое время оно снова начинает сокращаться, но в более редком ритме. Этот ритм «задает» следующий узел проводящей системы — а т р и о в е н т р и к у л я р н ы й. Более редкие сокращения сердца обусловлены тем, что возбудимость атриовентрикулярного узла меньше, чем синусного. Этот узел называют *водителем ритма сердца второго порядка*. Если же и атриовентрикулярный узел перестает генерировать возбуждение, то водителем ритма сердца становится пучок Гиса, но его возбудимость еще меньше; пучок Гиса называют *водителем ритма третьего порядка*.

В обычных условиях атриовентрикулярный узел и пучок Гиса только проводят возбуждение от синусного узла. Их собственная автоматия как бы подавлена главным пейсмекером, и только при развитии патологического процесса, прекращающего функцию

синусного узла, свой ритм навязывают нижележащие узлы. Они являются латентными, или скрытыми, или потенциальными пейсмекерами.

Какова природа автоматии? Методами электрофизиологии установлено, что потенциал действия (ПД) клеток проводящей системы отличается от других мышечных и нервных клеток. Во время расслабления сердца — диастолы — начинается медленно нарастающая деполяризация мембраны, которая затем переходит в фазу быстрой деполяризации (рис. 6.3, *А*). Фаза реполяризации в пейсмекерах довольно продолжительная, в пейсмекерах синусного узла она имеет выраженное плато вместо пика потенциала. Сразу после возвращения мембранного потенциала к уровню потенциала покоя снова начинается медленная диастолическая деполяризация мембраны, и когда разность потенциалов между наружной и внутренней поверхностями мембраны уменьшается до определенного критического, или порогового уровня, внезапно возникает новый крутой сдвиг электрического заряда клетки, что свидетельствует о ее возбуждении.

Интервал между двумя ПД зависит от длительности медленной диастолической деполяризации, ее величины и порогового уровня сердечного ПД. Если скорость деполяризации уменьшает-

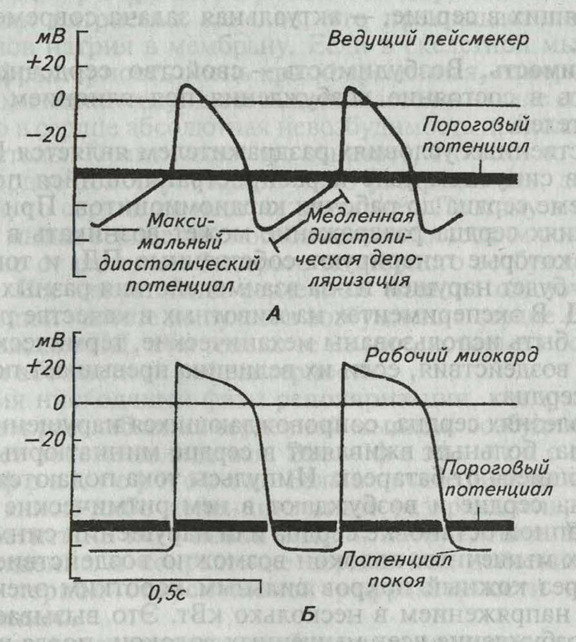


Рис. 6.3. Электрический потенциал пейсмекера (*А*) и рабочего миокарда (*Б*)

ся (например, при охлаждении синусного узла), то пороговый уровень деполяризации наступает позднее, частота ПД и сокращений сердца уменьшаются. При возрастании скорости деполяризации мембраны, напротив, пороговый уровень деполяризации возникает раньше и это приводит к учащению возбуждения сердца. Отчасти этим объясняется учащение сердечной деятельности при повышении температуры тела.

Медленная диастолическая деполяризация обусловлена особенностями ионной проницаемости мембраны пейсмекеров. Как и в других клетках, электрические процессы в мембранах миокарда являются следствием пассивного и активного перемещения ионов натрия и калия через тончайшие каналы (поры) в мембране, проницаемость которых регулируется заряженными частицами — ионами Ca^{2+} или Mn^{2+}. Медленная диастолическая деполяризация объясняется тем, что во время реполяризации часть натриевых каналов не инактивируется и осуществляется медленный вход сначала натрия, а затем кальция в мембрану. Когда количество ионов натрия, проникших в клетку, снизит мембранный потенциал до критического уровня, наступает быстрая фаза деполяризации и ПД достигает своего максимального уровня.

В теории об автоматии пейсмекеров еще много неясного, и раскрытие тончайших механизмов электрических процессов, происходящих в сердце, — актуальная задача современной кардиологии.

Возбудимость. Возбудимость — свойство сердечной мышцы переходить в состояние возбуждения под влиянием различных раздражителей.

В естественных условиях раздражителем является ПД, возникающий в синусном узле и распространяющийся по проводящей системе сердца до рабочих кардиомиоцитов. При некоторых заболеваниях сердца раздражение может возникать в других его участках, которые генерируют собственные ПД, и тогда сердечный ритм будет нарушен из-за взаимодействия разных по частоте и фазе ПД. В экспериментах на животных в качестве раздражителей могут быть использованы механические, термические или химические воздействия, если их величина превышает порог возбудимости сердца.

При болезнях сердца, сопровождающихся нарушением сердечного ритма, больным вживляют в сердце миниатюрные электроды, питающиеся от батареек. Импульсы тока подаются непосредственно на сердце и возбуждают в нем ритмические импульсы. При внезапной остановке сердца или нарушении синхронизации отдельных мышечных волокон возможно воздействие на сердце прямо через кожный покров сильным коротким электрическим разрядом напряжением в несколько кВт. Это вызывает одновременное возбуждение всех мышечных волокон, после чего восстанавливается работа сердца.

Во время возбуждения в сердце возникают физико-химические, морфологические и биохимические изменения, которые приводят к сокращению рабочего миокарда. Одними из ранних признаков возбуждения являются активация натриевых каналов и диффузия ионов натрия из межклеточной жидкости через мембрану, что приводит к ее деполяризации и возникновению ПД.

В клетках рабочего миокарда ПД равен 80...90 мВ, при ПД 100...120 мВ медленная диастолическая деполяризация в отличие от пейсмекеров отсутствует. Скорость нарастания деполяризации велика, восходящая часть ПД очень крутая, но реполяризация протекает замедленно, и мембрана остается деполяризованной в течение сотен миллисекунд (см. рис. 6.3, *Б*).

Таким образом, длительность ПД в миокардиоцитах во много раз больше, чем в других мышечных волокнах. Благодаря этому все мышечные волокна предсердий или желудочков успевают сократиться до того, как какое-либо из этих волокон начнет расслабляться. Поэтому фаза реполяризации продолжается в течение всей систолы. Во время развития ПД возбудимость сердца, как и других возбудимых тканей, изменяется. Во время деполяризации возбудимость сердца резко снижается. Это — фаза абсолютной рефрактерности. Причиной ее является инактивация натриевых каналов, что прекращает поступление новых ионов натрия в мембрану. Если в скелетной мышце абсолютная рефрактерность очень кратковременная, измеряется десятыми долями миллисекунды и заканчивается в начале сокращения мышцы, то в сердце абсолютная невозбудимость продолжается весь период систолы. Практически это означает, что если во время систолы на сердце действует какой-либо раздражитель, даже сверхпороговый, то сердце на него не реагирует. Поэтому в отличие от скелетных мышц сердце не способно к тетаническим сокращениям и защищено от слишком быстрого повторного возбуждения и сокращения. Все сокращения сердечной мышцы одиночные. При очень большой частоте импульсов возбуждения сердце сокращается не на каждый ПД, а на только те из них, которые поступают по окончании абсолютной рефрактерности.

Во время нисходящей фазы реполяризации, которая совпадает с началом расслабления сердечной мышцы, возбудимость сердца начинает восстанавливаться. Это — фаза относительной рефрактерности. Если в начале диастолы на сердце действует какой-либо дополнительный раздражитель, то сердце готово ответить на него новой волной возбуждения. Внеочередное возбуждение и сокращение сердца под действием раздражителя в период относительной рефрактерности называется *экстрасистолой*.

Если очаг внеочередного возбуждения находится в синусном узле, то это приводит к преждевременному возникновению сер-

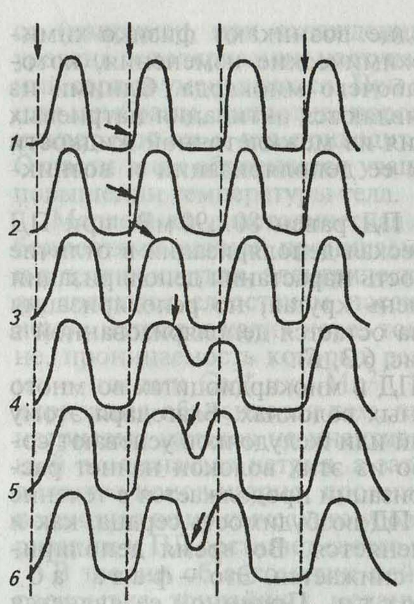


Рис. 6.4. Экстрасистола:

1, 2, 3 — искусственное раздражение наносят во время сокращения желудочков, поэтому эффекта нет (абсолютная рефрактерная фаза); *4, 5, 6* — раздражение наносят во время расслабления мышцы и вызывают появление экстрасистол, амплитуда которых тем больше, чем позже в период расслабления нанесено раздражение. Это связано с изменением возбудимости мышцы, наступающим после возбуждения; прямые *стрелки* и пунктирные *линии* указывают момент появления импульсов в синусном узле, боковые — момент искусственного раздражения сердца

дечного цикла, при этом последовательность сокращений предсердий и желудочков не изменяется. Если же возбуждение возникает в желудочках, то после внеочередного сокращения (экстрасистолы) появляется удлиненная пауза. Интервал между экстрасистолой и следующей (очередной) систолой желудочков называется *компенсаторной паузой* (рис. 6.4.).

Компенсаторная пауза объясняется тем, что экстрасистола, как и всякое сокращение сердечной мышцы, сопровождается рефрактерной паузой. Очередной импульс, возникающий в синусном узле, приходит в желудочки во время абсолютной рефрактерности и не вызывает их сокращения. Новое сокращение наступит лишь в ответ на следующий импульс, когда возбудимость миокарда восстановится.

После относительной рефрактерности в сердце наступает очень короткий период повышенной возбудимости — экзальтации, когда сердце готово ответить даже на подпороговое раздражение.

Проводимость. Проводимость — свойство сердечной мышцы проводить возбуждение.

Как уже сказано, импульс возбуждения (ПД), возникая в пейсмекерах синусного узла, распространяется сначала на предсердия. В предсердиях, где очень небольшое количество проводящих атипичных мышечных волокон, возбуждение распространяется не только по ним, но и по рабочим кардиомиоцитам. Это объясняет небольшую скорость распространения возбуждения в предсердиях.

Поскольку синусный узел расположен в правом предсердии, а скорость передачи ПД невелика, то возбуждение правого предсер-

дия начинается немного раньше, чем левого. Сокращение же левого и правого предсердий происходит одновременно.

После того как возбуждение охватит мышцы предсердий, они сокращаются, а возбуждение концентрируется и задерживается в атриовентрикулярном узле. Атриовентрикулярная задержка длится до окончания сокращения предсердий, и только после этого возбуждение переходит на пучок Гиса. Таким образом, биологическое значение атриовентрикулярной задержки заключается в обеспечении последовательности сокращений предсердий и желудочков. Одновременное их сокращение иногда бывает при очень серьезной патологии, когда возбуждение возникает не в синусном узле, а в атриовентрикулярном и распространяется в обе стороны от атриовентрикулярного узла — и в предсердия, и в желудочки. В таком случае наступает резкое нарушение гемодинамики в сердце.

Механизмы атриовентрикулярной задержки не выяснены. Возможно, влияет низкая амплитуда ПД в клетках-пейсмекерах данного узла, сильная натриевая инактивация, большое сопротивление межклеточных контактов.

Далее возбуждение распространяется по пучку Гиса, ножкам пучка Гиса и волокнам Пуркинье. Волокна Пуркинье контактируют с сократительными волокнами миокарда, и возбуждение передается с проводящей системы на рабочие мышцы.

Скорость распространения возбуждения в сердце следующая: от синусного узла до атриовентрикулярного узла — 0,5...0,8 м/с; в атриовентрикулярном узле — 0,02...0,05; по проводящей системе желудочков — до 4,0; в сократительной мышце желудочков — 0,4 м/с.

Непосредственная связь проводящей системы сердца с рабочими кардиомиоцитами осуществляется с помощью многочисленных разветвлений волокон Пуркинье. Передача сигналов происходит электрическим путем с небольшой задержкой. Эта задержка возбуждения способствует суммированию импульсов, неодновременно поступающих по волокнам Пуркинье, и обеспечивает лучшую синхронизацию процесса возбуждения рабочего миокарда.

В рабочем миокарде имеются контакты как между торцами, так и боковыми поверхностями волокон. Поэтому возбуждение от основных стволов проводящей системы (ножек пучка Гиса) практически одновременно распространяется на правый и левый желудочки, обеспечивая их одновременное сокращение.

Направление возбуждения внутри желудочков различно у животных разного вида. Так, у собак возбуждение вначале возникает на расстоянии нескольких миллиметров от внутренней поверхности мышечной стенки, а затем переходит к эндокарду и эпикарду. У копытных (у коз) направление распространения возбуждения в толще мышечной стенки меняется много раз, и множество волокон в районах эндокарда, эпикарда и в глубине стенки активируется практически одновременно.

В межжелудочковой перегородке возбуждение начинается в центральной части и движется к верхушке и атриовентрикулярной перегородке, причем верхняя часть желудочков активируется позже; однако на правой и левой сторонах межжелудочковой перегородки возбуждение возникает одновременно.

Особенности распространения возбуждения в сердце имеют значение при анализе электрокардиограммы — записи биотоков сердца.

Сократимость. Сокращение — специфический признак возбуждения сердечной мышцы. Как и в других мышцах, сокращение сердечных мышечных волокон начинается после распространения потенциала действия по поверхности клеточных мембран и является функцией миофибрилл. Сократительная система миофибрилл представлена четырьмя белками — актином, миозином, тропонином и тропомиозином. Сокращение миофибрилл сердца в принципе не отличается от сокращений скелетных мышц согласно теории скольжения протофибрилл Хаксли.

Суть теории Хаксли заключается в скольжении тонких актиновых нитей в промежутки между толстыми миозиновыми нитями, что приводит к укорочению саркомера. При расслаблении мышцы актиновые нити отодвигаются назад, занимая исходное положение. В механизме скольжения актиновых нитей имеет значение кальций, депонированный в саркоплазматическом ретикулуме.

Последовательность электрических и механических процессов при сокращении сердечных мышечных волокон в настоящее время представляется следующим образом. Потенциал действия, возникший на поверхности мембраны мышечного волокна, по поперечным Т-трубочкам, которые являются впячиваниями наружной мембраны, достигает системы поперечных трубочек, соединенных с цистернами саркоплазматического ретикулума. Полости саркоплазматического ретикулума не сообщаются ни с Т-трубочками, ни с интерстициальной жидкостью и заполнены раствором с высоким содержанием ионов кальция. Полости Т-трубочек имеют такой же состав, что и межклеточная жидкость.

Во время возбуждения активируются натриевые каналы в мембранах Т-трубочек и в миоплазму входят ионы натрия и кальция из межклеточной жидкости. Бóльшая часть входящего кальция не участвует в сокращении миофибрилл, а пополняет его запасы в саркоплазматическом ретикулуме. Под воздействием потенциала действия повышается проницаемость мембраны саркоплазматического ретикулума и ионы кальция выделяются из него в миоплазму. Ионы кальция связываются с тропонином, что вызывает конформационные изменения в его молекуле. Сдвиг тропонин-тропомиозинового стержня обеспечивает взаимодействие нитей актина и миозина (напомним, что в расслабленной мышце актиновые волокна прикрыты молекулами тропонина и тропомиозина, образующими комплекс, препятствующий скольжению протофибрилл).

После освобождения актиновых нитей от блокировки тропомиозиновым комплексом миозиновые головки присоединяются к соответствующему центру актиновых нитей под углом 90°. Затем наступает спонтанный поворот головки на 45°, развивается напряжение и происходит продвижение актиновой нити на один шаг. Эти процессы осуществляются за счет энергии АТФ, причем распад АТФ катализируется актомиозиновым комплексом, обладающим АТФ-азной активностью.

Когда возбуждение прекращается, содержание ионов кальция в миоплазме снижается вследствие работы кальциевого насоса и закачивания кальция в саркоплазматический ретикулум, причем на работу кальциевого насоса также затрачивается энергия АТФ. В результате снижения содержания кальция в миоплазме тропомиозиновый комплекс защищает активные центры актомиозиновых нитей. Нити миозина и актина восстанавливают исходное положение, и мышца расслабляется.

Изложенная теория сокращения сердечной мышцы во многом объясняет экспериментальные и клинические наблюдения о влиянии кальция и магния — его антагониста на работу сердца. Известно, что при перфузии изолированного сердца раствором, не содержащим кальция, оно останавливается, а при добавлении кальция в перфузионный раствор сокращения восстанавливаются. Известно также, что сердечные глюкозиды (например, препараты наперстянки) увеличивают проницаемость мембран для кальция и тем самым восстанавливают транспорт кальция между саркоплазматическим ретикулумом, наружной мембраной и миоплазмой.

Согласуется с теорией мышечного сокращения и благоприятное влияние на сердце макроэргических веществ, энергия которых используется не только для механического сокращения, но и для работы ионных насосов — кальциевого и калиево-натриевого.

Сократительные свойства сердечной мышцы несколько отличаются от скелетных. Если скелетная мышца реагирует на раздражение в соответствии с его силой, то сердечная мышца подчиняется закону Боудича «все или ничего». Его суть заключается в том, что на подпороговые раздражения сердце не сокращается («ничего»), а на пороговое раздражение отвечает максимальным сокращением («все»), и увеличение силы раздражителя не приводит к увеличению силы сокращения.

В скелетных мышцах закону «все или ничего» подчиняются отдельные мышечные волокна. Дело в том, что потенциал действия вызывает освобождение кальция из саркоплазматического ретикулума равномерно по всей длине волокна, поэтому оно сокращается полностью. Но в скелетной мышце имеются волокна с разной степенью возбудимости, поэтому при слабом раздражении сокращаются не все волокна и суммарное сокращение оказывается небольшим. В сердечной же мышце волокна рабочего, т. е. сократительного, миокарда соединены межклеточными контактами

(выростами плазматических мембран), что способствует практически одновременному распространению потенциала действия по всей мышце, и она возбуждается и сокращается как единый орган, являясь функциональным синцитием.

Закон Боудича является скорее правилом с определенными ограничениями. При подпороговом раздражении сокращение, действительно, не возникает, но в это время начинается активация натриевых каналов и повышается возбудимость миокардиоцитов. Возникающие местные потенциалы могут суммироваться и вызвать распространяющийся потенциал действия. С другой стороны, сила сокращения сердца, как хорошо известно, непостоянна и может изменяться в различных условиях жизни.

Другая характерная особенность сердечной мышцы заключается в том, что сила сокращения сердца зависит от степени растяжения мышечных волокон во время диастолы, когда полости заполняются кровью. Это — закон Франка — Старлинга. Указанная закономерность объясняется тем, что при растяжении сердца кровью во время диастолы актиновые нити несколько вытягиваются из промежутков между миозиновыми, и при последующем сокращении возрастает число генерирующих силу поперечных мостиков. Кроме того, при растягивании сердечной мышцы в ней повышается сопротивление упругих элементов, и во время сокращения они играют роль «пружины», увеличивая силу сокращения.

Особенно важное значение закон Франка — Старлинга имеет во время усиленной работы сердца, когда возрастает объем крови, поступающей в него во время диастолы. Увеличение силы сокращения приводит к тому, что вся кровь выбрасывается при систоле желудочков в артериальные сосуды, иначе после каждого сокращения в сердце оставалась бы значительная порция крови. При отсутствии большой нагрузки и небольшом объеме кровотока сила сокращения сердца умеренная. Таким образом сердце способно регулировать в известных пределах силу сокращения в зависимости от объема кровотока.

6.3. СЕРДЕЧНЫЙ ЦИКЛ И КЛАПАННЫЙ АППАРАТ СЕРДЦА

Под сердечным циклом понимают последовательные чередования сокращения (систола) и расслабления (диастола) полостей сердца, в результате чего осуществляется перекачивание крови из венозного русла в артериальное.

В сердечном цикле принято выделять три фазы:
первая — систола предсердий и диастола желудочков;
вторая — диастола предсердий и систола желудочков;
третья — общая диастола предсердий и желудочков.

Сердечный цикл начинается с того момента, когда все полости сердца заполнены кровью: предсердия — полностью, а желудочки — на 70 %.

В первую фазу сердечного цикла сокращаются предсердия, давление в них повышается и кровь нагнетается в желудочки, вызывая их растяжение (желудочки в это время расслаблены). Обратно в вены кровь из предсердий не поступает, хотя ее давление в них во время систолы становится больше, чем в венах. Это объясняется тем, что сокращение предсердий начинается с основания и циркулярные волокна, окружающие впадающие в предсердия вены, их сдавливают, играя роль своеобразных сфинктеров. Створки атриовентрикулярных клапанов открыты и свисают вниз — в сторону желудочков, не препятствуя движению крови. В сердечном цикле на долю первой фазы приходится около 12,5 % времени.

Вторая фаза начинается, когда возбуждение из атриовентрикулярного узла перейдет по проводящей системе на миокард желудочков. К этому времени желудочки полностью заполнены кровью и створки атриовентрикулярных клапанов как бы всплывают вместе с кровью. При сокращении мышцы желудочков увеличивается давление в их полостях и атриовентрикулярные клапаны захлопываются. Выворачиванию клапанов в сторону предсердий препятствуют сухожильные нити, или струны, идущие от створок клапанов к сосочковым мышцам желудочков. Папиллярные мышцы, сокращаясь, натягивают сухожильные нити, и края створок несколько заворачиваются в сторону желудочков так, что лопасти клапанов не просто соприкасаются своими краями, но и пережимаются, надежно закрывая атриовентрикулярные отверстия. Этому способствует также сокращение кольцевых мышц, окружающих отверстия между предсердиями и желудочками.

В начале систолы желудочков полулунные клапаны также закрыты, поскольку остаточное давление в аорте и легочной артерии после предыдущего сердечного цикла выше, чем в желудочках. Поэтому в начале второй фазы желудочки сокращаются, когда все клапаны закрыты. А поскольку кровь как жидкость не сжимается, то сокращение мышцы приводит не к укорочению мышечных волокон, а к увеличению их напряжения. Такой вид сокращения мышц называется *изометрическим*, поэтому начальный период систолы желудочков называется периодом напряжения или изометрического сокращения. Давление в полостях желудочков возрастает, и когда оно станет выше, чем в аорте и легочной артерии, открываются полулунные клапаны, их кармашки током крови прижимаются к стенкам сосудов и кровь под давлением начинает изливаться из сердца. Это — период изгнания крови.

Вначале давление в полостях желудочков возрастает быстро и кровь быстро изливается из левого желудочка в аорту, а из правого — в легочную артерию и объем желудочков резко уменьшается. Этоб период максимального опорожнения. Затем скорость течения крови из желудочков замедляется, а сокращение миокарда ослабляется, но давление в желудочках все еще выше, чем в сосудах,

и, следовательно, полулунные клапаны все еще открыты. Это период остаточного опорожнения сердца.

Во время второй фазы предсердия остаются расслабленными, давление в них низкое, ниже, чем в венах, и кровь из полых и легочных вен свободно заполняет полости предсердий. По длительности вторая фаза сердечного цикла занимает около 37,5 % времени.

Третья фаза сердечного цикла — общая диастола, когда расслаблены и предсердия, и желудочки. На ее долю приходится около 50 % времени всего цикла. Эта фаза начинается с расслабления желудочков. Давление в них падает и становится ниже, чем в аорте и легочной артерии, что обеспечивает обратный ток крови — в сторону желудочков, заполнение кармашков полулунных клапанов и их смыкание. Этим предотвращается поступление крови из сосудов в желудочки.

Когда давление в желудочках станет ниже, чем в предсердиях, то под давлением крови открываются атриовентрикулярные клапаны и она из предсердий изливается в желудочки. Происходит заполнение кровью всех полостей сердца. Таким образом, к началу нового сердечного цикла сердце заполнено кровью, атриовентрикулярные клапаны открыты, а полулунные — закрыты.

Анализируя продолжительность каждой фазы сердечного цикла, становится ясным, что диастолические периоды более продолжительны, чем систолические. Действительно, предсердия остаются в расслабленном состоянии около 87,5 % времени, а желудочки — 62,5 %. Следовательно, одна из причин неутомляемости сердца заключается в том, что оно дольше отдыхает, чем работает. Однако это возможно только при нормальной частоте сердечной деятельности. При учащении сердцебиения длительность каждого сердечного цикла укорачивается в основном за счет диастолы, вследствие чего становятся более интенсивными биохимические и энергетические процессы в сердце и начинает сказываться недостаток кислорода, питательных веществ.

Как изменяется давление в полостях сердца во время сердечного цикла? Во время систолы давление в предсердиях достигает 5...15 мм рт. ст., в левом желудочке — 115...160, а в правом — 30 мм рт. ст. Во время диастолы давление в желудочках падает до 0, что и вызывает приток крови из вен через предсердия в желудочки. При форсированном выдохе давление может стать отрицательным.

6.4. ФИЗИЧЕСКИЕ ЯВЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С РАБОТОЙ СЕРДЦА

В этом разделе рассмотрены внешние проявления сердечной деятельности, имеющие важное клиническое значение, — сердечный толчок, тоны сердца, систолический и минутный объемы сердца, электрокардиография.

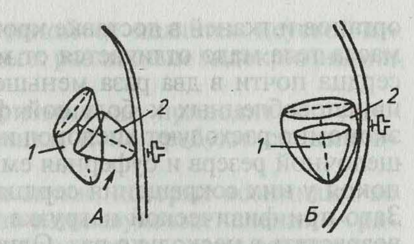


Рис. 6.5. Схема верхушечного (*А*) и бокового (*Б*) сердечного толчка:

1 — положение сердца при диастоле; *2* — положение сердца при систоле

Сердечный толчок. Сердечный толчок — это удар сердца о грудную клетку. Он обнаруживается при внешнем осмотре животного и пальпации с левой стороны грудной клетки животных. Точная топография области сердечного толчка зависит от вида животного.

Сердечный толчок возникает вследствие того, что во время систолы желудочков сердце напрягается, становится более плотным и упругим и слегка приподнимается, так как в грудной полости оно как бы подвешено на крупных кровеносных сосудах. У крупных животных (лошадь, корова) сердце прижимается к грудной клетке левой боковой поверхностью, такой сердечный толчок называется б о к о в ы м. У мелких животных сердце не только приподнимается во время систолы желудочков, но и слегка поворачивается вокруг своей оси, ударяясь о грудную стенку верхушкой. Такой сердечный толчок называется в е р х у ш е ч н ы м (рис. 6.5).

При клиническом осмотре животного обращают внимание на топографию сердечного толчка, так как сердце может смещать свое положение в грудной полости, а также на его силу и частоту.

Частота и ритм сокращений сердца. Под частотой сокращений понимают количество сердечных циклов в 1 мин. Частоту сокращений можно определить по числу сердечных толчков, т. е. систол желудочков в течение 1 мин.

Учащение сердечных сокращений называется т а х и к а р д и я, урежение — б р а д и к а р д и я.

Частота сокращений сердца в состоянии физиологического покоя является важным клиническим признаком, характеризующим сердечную деятельность животного, и имеет видовую особенность (табл. 6.1.).

6.1. Частота сокращений сердца в 1 мин

Вид животного	Количество сокращений	Вид животного	Количество сокращений
Лошадь	24...42	Кролик, кошка	120...140
Крупный рогатый скот	50...80	Мышь	500...700
Мелкий рогатый скот	60...80	Слон	25...28
Свинья	60...80	Курица	До 300
Собака	70...100	Певчие птицы	700...1000

Из данных таблицы видно, что чем мельче животное, тем чаще у него сокращается сердце. Это связано с более интенсивным обменом веществ у мелких животных и большей потребностью их

органов и тканей в доставке крови. Почему же у лошади, у которой масса тела мало отличается от массы коровы, частота сокращений сердца почти в два раза меньше? Предполагают, что у животных, приспособленных к большой физической нагрузке, ткани более экономно расходуют кислород и питательные вещества, у них выше щелочной резерв и буферная емкость крови. Поэтому в состоянии покоя у них сокращения сердца и частота дыхания более редкие. Зато при физической нагрузке частота сокращений сердца может возрастать в несколько раз. Однако и у спортивных лошадей частота работы сердца при нагрузке может быть неодинаковой. Так, у молодой, не прошедшей тренинг лошади после 15-минутного бега частота сердцебиений доходит до 120 ударов и возвращается к норме только через 50...60 мин. У тренированной лошади после такой же нагрузки частота сокращений меньше — 80...90 и возвращается к норме уже через 20...25 мин.

Частота сокращений сердца зависит от возраста. У плода коровы она составляет 120...190 ударов в 1 мин. Вообще частота сердцебиения у плода не соответствует частоте сокращений сердца матери. Она может быть реже у плода (крыса, птица) или чаще (корова), чем у взрослой особи, и зависит от развития строения и функции синусного узла — водителя ритма сердца.

У молодых животных частота сокращений сердца намного больше, чем у взрослых: у щенков в возрасте 16...18 сут частота сердцебиений достигает 180...200 ударов в 1 мин, у поросят в недельном возрасте — до 200. Учащение работы сердца у молодняка связано с недостаточно сформировавшимися внесердечными регуляторами работы сердца, в частности отставанием в развитии блуждающего нерва.

Под ритмом сердечной деятельности понимают правильное согласование во времени сердечных циклов. Для оценки сердечного ритма следует проанализировать хотя бы в течение 1 мин запись сокращений сердца (кардиограмму) или запись электрических потенциалов (электрокардиограмму), обратив внимание на интервалы между одинаковыми фазами сердечного цикла — например, между двумя последовательными систолами предсердий или желудочков. Сердечная деятельность может быть ритмичной (одинаковые интервалы) и неритмичной. Изменения сердечного ритма называются аритмиями.

Аритмии могут быть физиологическими и патологическими. У здоровых животных физиологические аритмии наблюдаются во время дыхательного цикла и называются *дыхательной аритмией*. Дыхательная аритмия связана с изменением тонуса блуждающего нерва во время вдоха и выдоха и проявляется в том, что к концу вдоха частота сокращений сердца незначительно нарастает, во время выдоха — урежается.

Физиологическая аритмия может быть у молодых животных и детей, особенно в период полового созревания, поэтому она назы-

вается *юношеской аритмией.* Причиной ее является неустойчивость вегетативной нервной системы к различным эндокринным и нервно-психическими влияниям.

Оба вида физиологической аритмии не приводят к существенным изменениям гемодинамики и не требуют специального лечения.

Тоны сердца. Тоны сердца — это звуки, которые возникают во время работы сердца. Основной источник звуковых явлений — работа клапанного аппарата, звуки возникают во время захлопывания клапанов.

Тоны сердца можно услышать, приложив к грудной клетке либо ухо, либо аппарат для прослушивания — стетоскоп или фонендоскоп. Прослушивают тоны сердца в тех местах, где клапаны проецируются на поверхность грудной клетки. Эти точки, а их четыре — по числу клапанов — называются точками наилучшей слышимости или puncta optima. Топография этих точек различна в зависимости от вида животных.

При анализе сердечных тонов обращают внимание на их топографию, силу, частоту, ритмичность и наличие или отсутствие дополнительных — патологических — звуков, которые называются ш у м а м и. Исследование тонов сердца является основным клиническим методом изучения состояния клапанного аппарата сердца.

Как известно, атриовентрикулярные клапаны захлопываются в начале систолы желудочков, а полулунные — в начале диастолы желудочков. Различают два основных тона сердца: первый, или систолический, и второй, или диастолический.

П е р в ы й т о н — систолический, совпадает с систолой желудочков, он низкий, глухой, протяжный. Помимо захлопывания створчатых клапанов его компонентами являются колебания, или вибрация сухожильных струн, прикрепленных к створкам клапанов. Звуки возникают также при быстром выбрасывании крови из желудочков, сопровождающемся турбулентным (вихревым) движением. Возможно, звуки генерируют сами мышечные волокна при их сокращении. Таким образом, первый тон сердца является многокомпонентным.

В т о р о й т о н — диастолический, совпадает с началом диастолы желудочков; звук короткий, высокий, звонкий, отрывистый. Он считается однокомпонентным и обусловлен захлопыванием полулунных клапанов.

Различить первый и второй тоны можно не только по высоте и продолжительности, но и по интервалам между ними. У животных с числом сокращений сердца до 60...80 в 1 мин между первым и вторым тоном интервал маленький, а между вторым и последующим первым — больше. При более частых сокращениях сердца интервалы сглаживаются, а тоны следует сопоставлять с сердечным толчком: первый тон слышен во время сердечного толчка.

Для более детальной характеристики тонов применяют метод регистрации (записи) звуковых явлений сердца — фонокардиографию. При расшифровке фонокардиограммы помимо двух основных тонов — первого и второго выделяют добавочные тоны, их называют третьим и четвертым.

Третий тон возникает после второго, когда желудочки начинают быстро наполняться кровью. Четвертый тон предшествует первому и связан с колебаниями стенок желудочков в момент добавочного наполнения их кровью при систоле предсердий.

При непосредственном прослушивании сердца третий и четвертый тоны сливаются с основными и поэтому не различаются.

Минутный и систолический объемы кровотока. Объем крови, выбрасываемый из правого или левого желудочка во время их систолы за 1 мин, называется минутным объемом кровотока. Минутный объем правого и левого желудочков примерно одинаков. Если их объемы будут отличаться, то произойдет резкое нарушение гемодинамики — застой крови в одних тканях и органах организма и недостаток — в других.

Минутный объем кровотока определяют косвенно, по объему кислорода, вдыхаемого за 1 мин, и по разнице содержания кислорода в артериальной и венозной крови (метод Фика). Например, за 1 мин через легкие в кровь поступило 400 мл кислорода, а в артериальной крови кислорода на 8 об.% больше, чем в венозной крови. Следовательно, каждые 100 мл крови поглощали в легких 8 мл кислорода. Чтобы поглотить весь объем кислорода, который поступил в легкие в течение 1 мин (400 мл), необходимо, чтобы через легкие прошло $100 \cdot 400 : 8 = 5000$ мл, или 5 л крови. Это количество крови и составляет в данном примере минутный объем кровотока.

Разделив минутный объем кровотока на число сокращений сердца за это время, получим систолический объем крови, т. е. количество крови, выбрасываемое правым или левым желудочком за одно сокращение сердца. Минутный и систолический объемы крови являются хорошим показателем работы сердца (табл. 6.2.).

6.2. Систолический и минутный объемы крови у животных

Вид животных	Систолический объем, мл	Минутный объем, л
Лошадь	400...850	20...30 (в покое) 120...160 (при нагрузке)
Крупный рогатый скот	600	30...40
Мелкий рогатый скот	55	4
Свинья	70	10
Собака	14	1,5

При физической нагрузке увеличиваются и систолический, и минутный объемы кровотока. Например, у лошади минутный объем при беге возрастает в 60...80 раз. У тренированных лошадей такой объем кровотока устанавливается за счет увеличения систолического выброса и некоторого учащения сердечных сокращений. У нетренированных лошадей или ослабленных предшествующим заболеванием сердце не способно увеличить значительно систолический объем, и возрастание минутного объема достигается в основном за счет учащения его работы. Это крайне невыгодный режим адаптации сердца к нагрузке, так как увеличение частоты сокращений ведет к укорочению сердечного цикла, особенно диастолы. Это приводит к недостаточному наполнению полостей сердца кровью, уменьшению силы сокращений и затрудняет восстановительные биохимические процессы в сердечной мышце.

Электрокардиография. Электрокардиография (ЭКГ) — это метод регистрации электрических потенциалов, возникающих при работе сердца. Запись биотоков сердца называется электрокардиограммой.

В норме возбуждение охватывает все отделы сердца последовательно, поэтому на его поверхности возникает разность потенциалов между возбужденными и невозбужденными участками, достигающая 100...120 мВ (милливольт). Благодаря электропроводности тканей организма силовые линии тока достигают поверхности тела, где разность потенциалов между возбужденными и невозбужденными участками сердца всего 1...3 мВ, что можно измерить, приложив к соответствующим участкам кожи электроды.

Сердце находится в грудной клетке хотя и посередине, но верхушка его направлена влево. Из-за такого несимметричного расположения электрическая ось сердца сдвинута и проходит примерно от правого предсердия к левому желудочку, поэтому электроды накладывают на точки, несимметричные относительно сердца.

В ветеринарии применяют различные способы наложения электродов, или отведения. Стандартный способ отведения биопотенциалов — наложение электродов на конечности следующим образом:

I отведение: пясти левой и правой грудных конечностей; регистрируются потенциалы предсердий;

II отведение: пясть правой грудной и плюсна левой тазовой конечностей; регистрируется возбуждение желудочков;

III отведение: пясть левой грудной и плюсна левой тазовой конечностей; регистрируется возбуждение левого желудочка.

Применяют также грудные отведения биопотенциалов: один электрод располагают на конечности, а другие шесть — на различных участках грудной клетки.

ЭКГ состоит из ровной изопотенциальной линии, которая соответствует потенциалу покоя, и пяти зубцов — *P*, *Q*, *R*, *S*, *T*. Три зубца (*P*, *R* и *T*), идущие вверх от изопотенциальной ли-

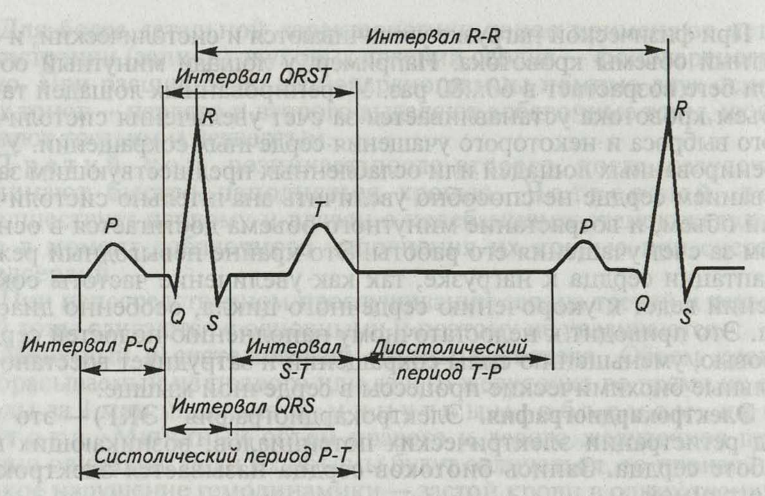


Рис. 6.6. Схема измерения интервалов ЭКГ:

P — возбуждение предсердий; *Q*, *R*, *S* — возбуждение желудочков; *R* — начальная и *T* — конечная фазы возбуждения желудочков

нии, являются положительными, а два зубца (*Q* и *S*), направленные вниз от нее, — отрицательными (рис. 6.6).

Зубец *P* — сумма потенциалов предсердий. Возникает в период распространения возбуждения по предсердиям. У крупных животных (лошадь, корова) зубец Р обычно бывает раздвоенным, так как возбуждение вначале возникает в правом предсердии (в синусном узле) и только спустя 0,01 с достигает левого предсердия.

Интервал *P—Q* — время прохождения возбуждения от предсердий к желудочкам. Этот интервал соответствует атриовентрикулярной задержке возбуждения.

Зубец *Q* — возбуждение внутренних слоев мышцы желудочков, правой сосочковой мышцы, перегородки, верхушки левого и основания правого желудочков.

Зубец *R* — распространение возбуждения на мышцы обоих желудочков.

Зубец *S* — охват возбуждением желудочков.

Интервал *S—T* отражает отсутствие разницы потенциалов в период, когда миокард охвачен возбуждением. В норме изопотенциален.

Зубец *T* — фаза восстановления (реполяризации) миокарда желудочков.

QRS — время, в течение которого возбуждение успевает полностью охватить мышцы желудочков.

QRST — время возбуждения и восстановления миокарда желудочков.

Интервал *Т—Р* — возбуждение в желудочках уже закончилось, а в предсердиях еще не началось. Называется электрической диастолой сердца.

Интервал *R—R* (или *Р—Р*) соответствует полному циклу сердечной деятельности.

При анализе ЭКГ учитывают высоту зубцов, их направленность от изопотенциальной линии и продолжительность интервалов.

ЭКГ в комплексе с другими клиническими методами исследования применяется для диагностики заболеваний сердца, особенно таких, которые связаны с расстройством возбудимости и проводимости сердечной мышцы.

ЭКГ используется и в физиологических исследованиях для изучения состояния сердечно-сосудистой системы. Накоплена огромная база данных, раскрывающая видовые и индивидуальные особенности ЭКГ у лошадей, крупного и мелкого рогатого скота, свиней, собак, верблюдов. Внедрение телерадиометрических методов регистрации биопотенциалов сердца позволило изучить ЭКГ у диких и полудиких животных, а также в экстремальных условиях — космические полеты, погружение в воду и др. Разработана также методика регистрации ЭКГ у плода, что позволяет изучать развитие сердца, его функций и выявлять раннюю внутриутробную патологию.

6.5. РЕГУЛЯЦИЯ РАБОТЫ СЕРДЦА

Ритмические сокращения сердца обусловлены электрическими потенциалами, возникающими в пейсмекерах первого порядка, т. е. в синусном узле. Такая частота работы сердца называется синусной и наблюдается у животных в состоянии физиологического покоя. Сила сокращения сердца в определенном диапазоне, главным образом в состоянии покоя, также регулируется внутрисердечными механизмами (законы Боудича и Франка — Старлинга).

Однако при различных внешних воздействиях или при изменениях деятельности отдельных органов и систем организма работа сердца изменяется. В результате изменения, или регуляции, сердечной деятельности обеспечивается соответствие между уровнем обменных процессов в органах и количеством крови, нагнетаемой сердцем в сосудистую систему. Такое динамическое равновесие между потребностью организма и его реализацией достигается за счет изменения частоты и силы сокращений сердца, что связано уже не только с внутрисердечными механизмами, но и с внесердечными, или экстракардиальными.

Внутрисердечные механизмы включают в себя внутриклеточные механизмы, межклеточное взаимодействие и внутрисердечные периферические рефлексы.

Внутриклеточные механизмы направлены на усиление или ослабление синтеза клеточных белков, а также внутриклеточных структур, обеспечивающих биохимические процессы в клетках. Стимуляция этих процессов лежит в основе физиологической или рабочей гипертрофии сердечных мышц (например, у спортивных лошадей). К внутриклеточным механизмам применим закон Франка — Старлинга (сила сокращения миокарда пропорциональна исходной длине его мышечных волокон).

Механизмы межклеточного взаимодействия обеспечиваются вставочными дисками, объединяющими клетки миокарда в функциональный синцитий. Благодаря вставочным дискам клетки обмениваются информацией и возбуждение очень быстро, практически одновременно охватывает всю сердечную мышцу.

Внутрисердечные периферические рефлексы — более высокий уровень регуляции. Эти рефлексы замыкаются не в центральной нервной системе, а во внутрисердечных нервных ганглиях, поэтому они имеют короткую рефлекторную дугу. Афферентные (чувствительные) нейроны воспринимают растяжения мышечных волокон сердца и коронарных сосудов, эфферентные (двигательные) нейроны иннервируют миокард и гладкие мышцы коронарных сосудов. Например, при переполнении кровью и растяжении правого предсердия, что обычно бывает при венозных застоях в большом круге кровообращения, усиливаются сокращения левого желудочка. Значение этого рефлекса в том, чтобы больше крови перекачать из полых вен в артерии. Однако так происходит только при нормальном или пониженном давлении крови в аорте. Если же камеры сердца переполнены кровью, а давление в аорте повышено, то растяжение предсердий на этом фоне угнетает сокращения миокарда и в аорту выбрасывается меньше крови. При нормальном притоке крови к сердцу, но высоком артериальном давлении сила сокращений миокарда увеличивается, способствуя «проталкиванию» крови в артерии.

Подобные внутрисердечные рефлексы стабилизируют наполнение кровью артериального русла: уменьшают выброс крови в артерии при переполнении их кровью и увеличивают при недостаточном возврате крови к сердцу.

Внесердечная, или экстракардиальная, регуляция сердечной деятельности — еще более высокий уровень приспособления сердца к потребностям организма. Она осуществляется нейрогуморальными механизмами, т. е. при участии ЦНС и биологически активных веществ, доставляемых к сердцу кровью.

Нервная регуляция. Нервная, или рефлекторная, регуляция осуществляется по принципу рефлексов. Это значит, что изменения работы сердца происходят вследствие действия каких-либо раздражителей по классической рефлекторной дуге: рецепторы — афферентные нервы — нервный центр — эфферентные нервы — сердце.

Рассмотрение нервной регуляции работы сердца целесообразно начать с эфферентной части рефлекторной дуги. *Эфферентные*, или центробежные, нервы сердца относятся к вегетативной нервной системе. Каждое вегетативное нервное волокно образовано двумя нервными клетками. Первый нейрон находится в центральной нервной системе и не доходит до эффектора, а его аксон заканчивается в нервном ганглии и называется преганглионарным. Второй нейрон — постганглионарный, начинается из нервного ганглия, а его аксон доходит до мышечных волокон сердца.

Парасимпатические преганглионарные нервные волокна начинаются в продолговатом мозге и идут в составе блуждающего нерва вагуса, являющегося десятой парой черепно-мозговых нервов (рис. 6.7.). Аксоны преганглионарных парасимпатических волокон заканчиваются в интрамуральных ганглиях сердца, главным образом в правом предсердии. Отсюда короткие аксоны постганглионарных нейронов направляются к синусному и атриовентрикулярному узлам проводящей системы сердца, и лишь небольшое количество волокон расходится в миокарде предсердий.

Симпатические преганглионарные нейроны находятся в шести первых сегментах грудной части спинного мозга, а их аксоны заканчиваются в шейных и грудных симпатических узлах. Из шейного звездчатого ганглия, имеющего важное значение в их распределении, выходят постганглионарные симпатические волокна, иннервирующие главным образом мышцы желудочков и в меньшей степени мышцы предсердий.

Вегетативные нервы влияют на все свойства сердечной мышцы. Влияние на частоту сокращений сердца называется хронотропным, на силу сокращений — инотропным, на возбудимость — батмотропным, на скорость распространения возбуждения — дромотропным. Если работа сердца при воздействии на него урежается или ослабляется, говорят об отрицательном влиянии, а если учащается или усиливается — о положительном.

При раздражении симпатических нервов наблюдаются положительные хронотропный, инотропный, батмотропный и дромотропный эффекты. Раздражение парасимпатических нервов вызывают отрицательные воздействия, т. е. угнетение работы сердца вплоть до его остановки (рис. 6.8). Открытие тормозного действия вагуса на сердце лягушки впервые пока-

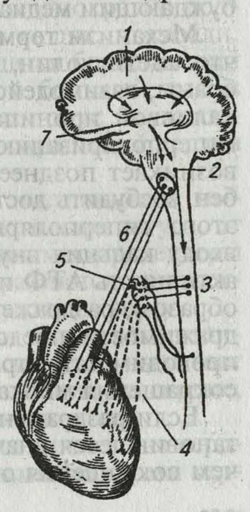


Рис. 6.7. Схема иннервации сердца:

1 — кора мозга; *2* — продолговатый мозг; *3, 4* — симпатические волокна (пост- и преганглионарные); *5* — шейные симпатические узлы; *6* — волокна блуждающего нерва (пре- и постганглионарные); *7* — промежуточный мозг

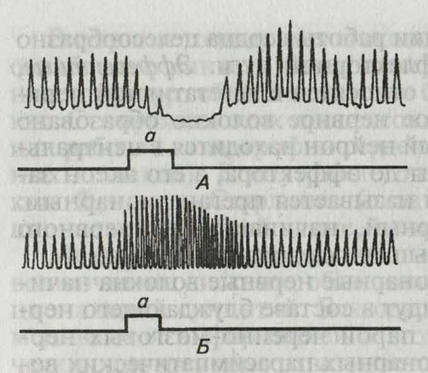


Рис. 6.8. Сокращения сердца при раздражении блуждающего (*А*) и симпатического (*Б*) нервов; *а* — отметка раздражения

зало, что нервная система может не только усиливать функцию органа, но и снижать.

В составе как симпатических, так и парасимпатических нервов обнаружены путем тщательной препаровки и последующей стимуляции электрическим током отдельные волокна, которые оказывают или хронотропные, или инотропные влияния. Влияние нервов на сердце реализуется через нервные медиаторы. В синаптических окончаниях пре- и постганглионарных волокон парасимпатических нервов выделяется ацетилхолин, такие волокна называются холинергическими. Ацетилхолин выделяется также в окончаниях преганглионарных симпатических волокон — в симпатических ганглиях. В окончаниях постганглионарных симпатических волокон освобождается норадреналин, это — адренергические волокна.

Вызываемый при раздражении нервов эффект зависит не только от медиаторов, их химической структуры, но и от белковых молекул — рецепторов, находящихся на постсинаптических мембранах. Именно взаимодействие медиатора с рецептором определяет ответную реакцию тканей на раздражение. Один и тот же медиатор может вызывать противоположные реакции в различных тканях. Например, в скелетных мышцах ацетилхолин является возбуждающим медиатором, а в сердце — тормозным.

Механизм тормозного влияния вагуса на сердце связан с тем, что ацетилхолин, освобождаюшийся из пресинаптической мембраны, взаимодействуя с холинрецептором, вызывает повышение калиевой проницаемости мембран пейсмекерных клеток и их гиперполяризацию. Вследствие этого новый потенциал действия возникает позднее. Укороченный потенциал действия не способен возбудить достаточное количество кардиомиоцитов. Помимо этого гиперполяризация мышечных волокон противодействует входу кальция внутрь миофибрилл. Ацетилхолин также угнетает активность АТФ и снижает силу сокращения саркомеров. Таким образом, раздражение вагуса приводит к повышению порога раздражимости предсердий, подавлению автоматии и замедлению проводимости атриовентрикулярного узла и уменьшению силы сокращения миокарда (см. рис. 6.8, *А*).

Если раздражение вагуса продолжать длительное время, то остановившееся вначале сердце начинает вновь сокращаться, причем сокращения оказываются более сильными и редкими, чем в

норме. Такое явление называется «ускользанием сердца из-под влияния вагуса», и, возможно, оно является результатом компенсаторного усиления симпатических влияний на сердце. Есть и другая точка зрения: угнетение вагусом автоматии синусного узла способствует проявлению других очагов автоматии, в первую очередь атриовентрикулярного узла.

Раздражение симпатических нервов (см. рис. 6.8, *Б*) вызывает учащение сердечного ритма и увеличение силы сокращений сердца. Механизмы влияния симпатических нервов на сердце также объясняются взаимодействием медиатора с рецепторами постсинаптических мембран. Норадреналин, выделяющийся из окончаний адренергических симпатических нервов, взаимодействует с бета-рецепторами поверхностной мембраны. В результате увеличивается проницаемость мембраны для натрия и кальция и уменьшается для калия. Скорость возникновения потенциала действия возрастает, увеличивается возбудимость и проводимость сердечной мышцы. Симпатические нервы улучшают трофику (питание) сердечной мышцы и расширяют коронарные сосуды, улучшая ее кровоснабжение.

Норадреналин разрушается в синапсах значительно медленнее, чем ацетилхолин, поэтому адренергические влияния продолжительнее холинергических и сохраняются некоторое время после прекращения симпатической стимуляции.

Если у животного перерезать парасимпатические нервы, идущие к сердцу, или заблокировать передачу возбуждения с парасимпатических нервов на миокардиоциты (например, введением атропина), то частота сокращений сердца резко возрастает — в полтора-два раза.Если же перерезать симпатические нервы или ввести бета-адреноблокатор, то частота сокращения сердца уменьшится, но лишь на 15...20 %. Эти наблюдения, неоднократно подтвержденные на лабораторных животных и на людях, показали, что в состоянии покоя в большем тонусе находится блуждающий нерв. Он постоянно тормозит работу сердца в большей или в меньшей степени. У новорожденных животных тонус блуждающих нервов отсутствует, поэтому у них частота сокращений сердца намного больше, чем у взрослых.

Тонус блуждающих нервов поддерживается постоянными импульсами, поступающими в продолговатый мозг, в ядра вагуса, от различных рецепторов. Особенно важное значение имеют рецепторы дуги аорты и каротидного синуса, которые раздражаются при каждом систолическом выбросе крови из левого желудочка в аорту.

При мышечной работе, психоэмоциональных нагрузках увеличивается тонус симпатической нервной системы, и это вызывает положительные инотропные и хронотропные влияния на сердце, но при этом тонус парасимпатических нервов снижается.

Таким образом, несмотря на противоположное влияние на сердце, между симпатическими и парасимпатическими центрами сер-

дечной деятельности нет антагонизма. Эти центры находятся между собой в состоянии реципрокного торможения, когда возбуждение одного отдела автоматически ведет к торможению другого. Поэтому в состоянии физиологического покоя преобладает тонус парасимпатических нервов и сердце работает на 1/5...1/6 ниже своих возможностей. Зато при различных нагрузках повышается тонус симпатического отдела и сердце увеличивает частоту и силу сокращений в несколько раз.

Помимо продолговатого мозга, где расположены центры блуждающего нерва, и спинного мозга с центрами симпатических нервов в регуляции работы сердца участвуют вышележащие отделы мозга — средний и промежуточный, а также лимбическая система и кора больших полушарий. При раздражении этих отделов возникают разнообразные рефлекторные реакции, приспосабливающие работу сердца к потребностям организма. Так, кора больших полушарий участвует в образовании условных рефлексов (например, предстартовой тахикардии у спортивных лошадей), а также в проявлении различных эмоций.

Бóльшая часть сердечных рефлексов сочетается с сосудистыми рефлекторными реакциями и направлена на регуляцию кровообращения в целом. Рефлекторные изменения работы сердца могут возникнуть при раздражении самых разнообразных экстеро- и интерорецепторов.

Рефлексы, начинающиеся с сосудистых рефлексогенных зон, имеют очень большое значение в регуляции сердечной деятельности, сосудистого тонуса и других функций организма.

Синокаротидная зона, или зона каротидного синуса, — парная, находится в разветвлениях правой и левой сонных артерий на наружные и внутренние ветви. Здесь имеется «каротидное тельце», или каротидный синус, представляющий собой скопление большого числа нервных клеток и чувствительных нервных окончаний. Каротидный синус имеет собственную оболочку и сеть питающих его кровеносных сосудов.

Рецепторы синокаротидной зоны чувствительны к колебаниям артериального давления, его изменения воспринимаются баро- или прессорецепторами. При повышении артериального давления импульсы от рецепторов по синусному нерву (веточка языкоглоточного нерва) передаются в продолговатый мозг и переключаются на ядра блуждающего нерва. По вагусу ответная команда поступает к сердцу, вызывая отрицательные инотропные и хронотропные эффекты. В результате артериальное давление снижается. Если же артериальное давление ниже какого-то уровня, свойственного данному животному, барорецепторы не получают нужной информации, что ведет к ослаблению влияния блуждающего нерва на сердце и усилению симпатической стимуляции. В синокаротидной зоне имеются также хеморецепторы, чувствительные к

концентрации кислорода, диоксида углерода, водородных ионов, никотина и других веществ.

Вторая жизненно важная сосудистая рефлексогенная зона находится в дуге аорты. Здесь также расположено большое скопление баро- и хеморецепторов, раздражение от которых передается по аортальному, или депрессорному, нерву в продолговатый мозг, откуда по вагусу импульсы идут к сердцу, уменьшая его работу.

Таким образом, обе указанные зоны — аортальная и синокаротидная — функционируют однонаправленно, как бы дублируя друг друга. Аортальная зона контролирует общее артериальное давление в организме, а синокаротидная зона регулирует кровоснабжение мозга.

Большую роль в регуляции сердечной деятельности играет рефлексогенная зона вблизи *устья полых вен*, а также в правом предсердии. Рефлекс с барорецепторов этой зоны носит название рефлекса Бейнбриджа. Он заключается в том, что при переполнении кровью и растяжении полых вен импульсы от рецепторов этой зоны направляются по сегментарным спинномозговым нервам в грудную часть спинного мозга, где находятся центры симпатических нервов сердца. Симпатические нервы усиливают работу сердца, и давление крови в полых венах снижается.

Рефлекторные изменения работы сердца возникают и при раздражении других рецепторных участков (зон) организма. Рефлекс Гольца проявляется в виде резкого замедления, вплоть до остановки сердца, при раздражении механорецепторов брюшной стенки и органов брюшной полости, а также при резком охлаждении кожи живота. Рефлекс Ашнера заключается также в замедлении сокращений сердца при несильном (неболевом) надавливании на глазное яблоко. У здоровых людей при этом частота сокращений сердца уменьшается примерно на 10 ударов в минуту. Рефлекс Ашнера используют иногда для определения тонуса вегетативной нервной системы. Рефлекс Парина проявляется следующим образом: при увеличении давления в легочной артерии ритм сокращений сердца замедляется.

Замыкание рефлекторных дуг указанных рефлексов происходит на уровне продолговатого мозга, это типичные вагусные рефлексы с отрицательными инотропным и хронотропным эффектами.

Усиление работы сердца происходит при болевых раздражениях, сокращении скелетных мышц во время физической нагрузки. В этих случаях рефлекторные реакции осуществляются через симпатическую нервную систему.

Очень чутко реагирует сердце на изменение температуры крови. При повышении температуры частота сокращений сердца возрастает, при снижении — уменьшается. Влияние тепла и холода сказывается прежде всего на возбудимости и проводимости сердца, особенно клеток синусного узла. Изменения частоты и силы

сокращений сердца наблюдаются даже при локальном охлаждении или согревании синусного узла. Кроме того, от температуры притекающей крови зависит скорость биохимических реакций.

Не всегда отмечаются однонаправленные изменения силы и частоты сокращений сердца. При учащении сердечного ритма укорачивается диастолическая пауза и сила сокращения может уменьшиться. Напротив, урежение сердечного ритма может привести к более мощным сокращениям, так как в этом случае увеличивается диастолическое наполнение сердца кровью.

Гуморальная регуляция сердца. Биологически активные вещества влияют либо непосредственно на сердечные волокна, либо на эфферентные нервные окончания синапсов, либо рефлекторно — через центральную нервную систему.

Катехоламины (адреналин, норадреналин) — гормоны, выделяющиеся мозговым веществом надпочечников и островками хромаффиновой ткани, разбросанными по всему организму. Катехоламины являются также медиаторами адренергических нервов. Они действуют на сердце аналогично симпатической нервной системе, реагируют с бета-рецепторами, вызывая положительные инотропные и хронотропные воздействия.

Ацетилхолин образуется в холинергических нервных окончаниях. К сердцу он поступает не только через синапсы парасимпатических сердечных нервов, но через кровь и интерстициальную жидкость, действуя так же, как и парасимпатические нервы (отрицательные эффекты).

Положительное инотропное действие на сердце оказывают глюкагон — гормон поджелудочной железы, тироксин — гормон щитовидной железы и кортикостероиды — гормоны коры надпочечников. Действие указанных гормонов на сердце реализуется либо через циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), находящийся в мембране клеток, либо через усиление тонуса симпатической нервной системы.

Большое значение в регуляции работы сердца имеют электролиты. Катионы кальция повышают возбудимость клеток миокарда, активируют фосфорилазу, участвуют в механическом сокращении миофибрилл. Кальций усиливает сердечные сокращения, но при избытке его в крови сердце останавливается в состоянии систолы, так как он в миофибриллах тормозит разобщение актиновых и миозиновых нитей.

Катионы калия в повышенной концентрации снижают потенциал покоя миокардиоцитов и увеличивают калиевую проницаемость мембран. При небольшом превышении концентрации калий увеличивает возбудимость сердца, а при высокой — замедляет его работу и останавливает в фазе диастолы. Это явление используют в кардиохирургии для остановки сердца. Снижение калия в крови ниже физиологической нормы активизирует автоматию сердца, но при этом возможно нарушение сердеч-

ного ритма из-за стимуляции потенциальных пейсмекеров (например, атриовентрикулярного узла).

На работу сердца влияют уровень кислорода, диоксида углерода и водородных ионов в крови. Снижение содержания кислорода в крови, увеличение диоксида углерода или ацидоз угнетают сократительную активность миокарда.

6.6. ДВИЖЕНИЕ КРОВИ ПО КРОВЕНОСНЫМ СОСУДАМ

Движение крови по кровеносным сосудам подчиняется общим законам гидродинамики.

Кровь движется из области более высокого давления в область более низкого. Единственным источником энергии для движения крови является сердце. Во время систолы желудочков оно передает запас потенциальной энергии крови, которая затрачивается на преодоление ее сопротивления о стенки сосудов и внутреннее трение (вязкость). Часть энергии расходуется на растяжение стенок аорты и крупных артерий, но затраченная энергия при последующем сокращении этих сосудов способствует дальнейшему продвижению крови. По мере движения крови от сердца запас ее энергии уменьшается, а дополнительного источника для своего перемещения кровь не имеет.

Исходя из того, что приток крови к сердцу по венам равен оттоку крови в артериальное русло, следует очень важная закономерность: через все артерии, через все капилляры, как и через все вены, в одно и то же время протекает одно и то же количество крови. Объем крови, протекающей через поперечное сечение сосудов за единицу времени, называется объемной скоростью кровотока и измеряется в мл/с. Объем крови, протекающий через поперечное сечение сосудов одного калибра за 1 мин, равен минутному объему крови.

В отдельных органах объемная скорость кровотока различна в зависимости от функционального состояния организма, нагрузки, положения тела и других факторов. Увеличение объемного кровотока в одном регионе ведет к уменьшению его в другом, поскольку общий объем крови в организме довольно постоянен. Так, например, во время пищеварения увеличивается приток крови к органам желудочно-кишечного тракта, но уменьшается в скелетных мышцах.

При разветвлении артерий на артериолы и затем на капилляры сумма поперечного сечения новообразованных сосудов все больше возрастает. Поэтому один и тот же объем крови, проходя за 1 мин через аорту и более мелкие сосуды, движется с разной линейной скоростью (рис. 6.9).

Под линейной скоростью кровотока понимают расстояние, которое проходит частица крови за секунду; измеряется в м/с

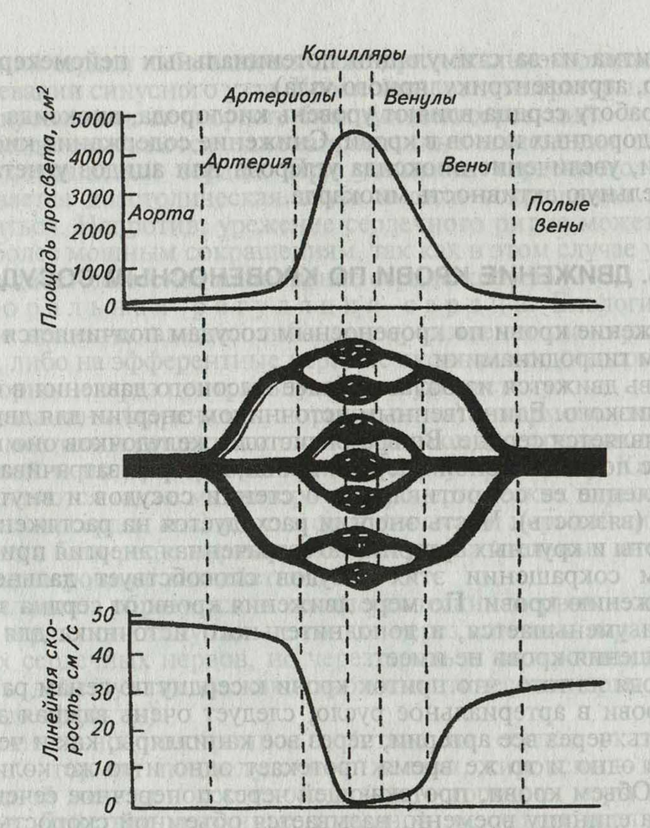


Рис. 6.9. Зависимость скорости кровотока от сечения сосудов. Линейная скорость кровотока в сосудах каждого отдела кровяного русла обратно пропорциональна площади поверхности поперечного сечения этого отдела. Наибольшая скорость в магистральных артериях и венах и наинизшая — в капиллярах; напротив, суммарная площадь поверхности поперечного сечения наибольшая для капилляров и наименьшая — для крупных артерий и вен

или см/с. Самая большая линейная скорость кровотока — в аорте, примерно 0,5 м/с. По мере разветвлений сосудов она падает и самая низкая становится в капиллярах. Суммарная площадь поперечного сечения всех капилляров в 800...900 раз больше площади поперечного сечения аорты, поэтому линейная скорость кровотока в капиллярах во столько же раз меньше, чем в аорте, и доходит до 0,5 мм/с.

Когда капилляры соединяются и образуют более крупные сосуды — венулы и вены, общая площадь их поперечного сечения все

время уменьшается, а линейная скорость течения крови возрастает. В полых венах она примерно в два раза меньше, чем в аорте, поскольку аорта одна, а полых вен — две.

Таким образом, линейная скорость кровотока не зависит от удаленности сосудов от сердца, а обусловлена площадью поперечного сечения сосудов и объемом крови, проходящего по ним. При постоянном объеме крови, выбрасываемом сердцем за 1 мин, линейная скорость кровотока больше в крупных сосудах и меньше — в мелких.

Кровяное давление. Гидростатическое давление крови на стенки кровеносных сосудов называется кровяным давлением. В разных сосудах оно различно, поэтому обычно вместо общего физического понятия «кровяное давление» употребляют более конкретное — артериальное, капиллярное или венозное давление.

Величина кровяного давления зависит от следующих факторов.

1. Работа сердца. Все, что приводит к увеличению минутного объема кровотока — положительные инотропные или хронотропные эффекты — вызывает увеличение кровяного давления в артериальном русле. Напротив, угнетение сердечной деятельности сопровождается снижением кровяного давления, и прежде всего в артериях, но при этом в венах оно может возрастать.

2. Объем и вязкость крови. Чем больше объем и вязкость крови в организме, тем выше и кровяное давление.

В движущейся по сосудам крови вязкость зависит не только от наличия в ней форменных элементов и белков, но и от скорости кровотока и диаметра сосудов. В аорте и крупных артериях кровь течет послойно, т. е. ламинарно. Вдоль стенки сосуда в тонком слое плазмы скорость кровотока минимальна, причем тончайший пристеночный слой плазмы вообще не движется, а следующий слой как бы скользит по нему. Форменные элементы перемещаются по центру сосуда, и наибольшая линейная скорость наблюдается по оси сосуда. Поэтому в крупных сосудах вязкость крови максимальна в центральной части сосуда и минимальна — у стенок (рис. 6.10).

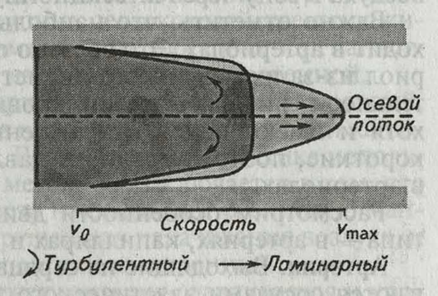


Рис. 6.10. Профили скоростей при ламинарном и турбулентном потоках (при турбулентном течении скорость осевого потока и средняя скорость ниже, чем при ламинарном)

В некоторых крупных сосудах ламинарный кровоток может заменяться турбулентным (вихревым): вблизи сердечных клапанов, при сильном пережатии артерии, при очень большой скорости кровотока. При турбулентном движении вязкость крови увеличивается, так как ее слои перемешиваются (см. рис. 6.10). В мелких кровеносных сосудах плазматический

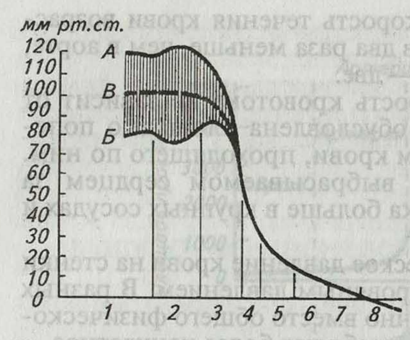


Рис. 6.11. Колебания давления в разных участках сосудистой системы:

1 — аорта; *2* — крупные артерии; *3* — мелкие артерии; *4* — артериолы; *5* — капилляры; *6* — венулы; *7* — вены; *8* — полая вена; *штриховкой* обозначено давление в систолу (*А*) и диастолу (*Б*), пунктиром — среднее давление (*В*)

слой крови у стенок увеличивается, поэтому в них вязкость крови приближается к вязкости плазмы. Однако в очень мелких капиллярах, диаметр которых равен или даже меньше диаметра эритроцита, вязкость крови увеличивается за счет того, что эритроциты «протискиваются» через капилляры.

3. Тонус кровеносных сосудов, прежде всего артериальных. Объем крови в сосудах всегда немного превышает емкость сосудистого русла. Кровь давит на сосуды, слегка их растягивает, а сосуды, суживаясь, давят на кровь. Кроме такого пассивного давления в силу своей эластичности сосуды могут активно изменять тонус гладкомышечных волокон и тем самым влиять на кровяное давление. Чем выше тонус (напряжение) сосудов, тем выше кровяное давление.

Самое высокое кровяное давление — в аорте, у животных оно достигает 150...180 мм рт. ст. По мере удаления от сердца давление падает и в устьях вен, вблизи сердца доходит до 0 (рис. 6.11). Под нулевым уровнем давления крови понимают величину атмосферного давления в данное время, т. е. кровяное давление — это давление сверх атмосферного, и поэтому из перерезанного сосуда кровь вытекает. Иногда, например, при глубоком вдохе давление в полых венах становится ниже атмосферного, или отрицательным. Это обусловливает при пункции яремной вены засасывание воздуха в вену через инъекционную иглу.

Важно отметить, что наибольшее снижение давления происходит в артериолах. Это связано с большим сопротивлением артериол из-за их маленького диаметра и большой длины, что значительно увеличивает трение крови о стенки сосудов. Капилляры, хотя и имеют еще более маленький диаметр, но относительно короткие, поэтому градиент давления крови в них меньше, чем в артериолах.

Рассмотрим особенности движения крови в сосудах разного типа — в артериях, капиллярах и венах.

Артерии. Выходящие из сердца аорта и легочная артерия называются сосудами эластического типа, так как в их стенке отсутствуют гладкомышечные волокна, а средняя оболочка состоит из плотной соединительной ткани, обладающей высокой эластичностью. К артериям эластического типа относятся также такие крупные артерии, как общая сонная, плечевая и некоторые другие. В их

стенке имеется очень небольшое количество гладких мышц, которые участвуют в натяжении эластических волокон.

По мере разветвления аорты и легочной артерии на крупные, а потом на средние, мелкие артерии и артериолы соединительнотканные волокна постепенно замещаются гладкомышечными. Поэтому средние и мелкие артерии и артериолы называются артериями мышечного типа.

Роль артерий эластического и мышечного типа в движении крови различна.

Артерии эластического типа обеспечивают непрерывный ток крови в сосудах при периодическом (систолическом) выбросе ее из желудочков, т. е. кровь движется в сосудах не только во время систолы желудочков, но и в диастолу, когда следующая порция в сосуды из сердца еще не поступает. Во время систолы желудочков кровь выбрасывается в сосуды, которые не пустые, а содержат кровь от предыдущей систолы. Дополнительный объем крови растягивает эластические волокна, и сосуды расширяются. Когда начинается диастола желудочков, растянутые сосудистые стенки сжимаются, перемещая кровь дальше по сосудам.

Артерии мышечного типа называются сосудами сопротивления, или резистивными сосудами. Гладкие мышцы этих сосудов постоянно находятся в определенном тонусе. Под влиянием нервной системы или вазоактивных веществ их тонус может изменяться, влияя тем самым на величину артериального давления. При сокращении гладких мышц артериол давление в них возрастает, но при этом уменьшается отток крови в капилляры.

При расширении артериол давление крови в артериях снижается, но увеличивается приток крови в капилляры. Артериолы называют «кранами сердечно-сосудистой системы», так как от их тонуса зависит как артериальное давление в крупных артериальных сосудах, так и местный, или органный, кровоток.

Большое клиническое значение имеет величина артериального давления. У крупных сельскохозяйственных животных артериальное давление измеряют на хвостовой или запястной артериях, у собак и кошек — на запястной или бедренной.

В экспериментальной работе применяют прямой, или кровавый, способ измерения давления, когда в артерию вводят иглу или канюлю и соединяют ее с манометром. В клинической практике используют непрямой, или косвенный, метод. Он заключается в том, что на конечность или на корень хвоста накладывают резиновую манжету, соединенную с резиновой грушей для накачивания воздуха, и манометром — ртутным, пружинным или электронным.

При нагнетании воздуха в манжету артерия сдавливается и кровоток в ней прекращается. Манометр при этом показывает верхнее (максимальное), или систолическое, давление, которое соответствует систоле желудочков. Когда воздух из манжеты выпускают, кровоток начинает восстанавливаться и в сосуде ниже манже-

ты прослушиваются звуки, которые называются тонами Короткова (по фамилии русского врача Короткова, который впервые применил этот метод измерения артериального давления). Звуки возникают из-за вихревых движений крови, проходящей через суженный участок сосуда, когда кровь через него проходит только во время систолы желудочков. Прекращение звуков в артерии соответствует нижнему (минимальному), или диастолическому, давлению.

Итак, в артериях давление колеблется в зависимости от фазы сердечного цикла. Во время систолы желудочков оно поднимается, во время диастолы — понижается. Разность между систолическим и диастолическим давлением называется пульсовым давлением.

При длительной регистрации артериального давления прямым, или кровавым, методом, когда внутрь сосуда вводят канюлю и соединяют ее с манометром, а колебания ртути в манометре записывают на движущейся ленте кимографа, установлено, что артериальное давление непостоянно и на записи обычно отражаются волны двух, а иногда трех порядков (рис. 6.12.).

Волны первого порядка — это пульсовое давление, т. е. колебания давления в соответствии с систолой или диастолой желудочков сердца. Волны второго порядка — дыхательные, они совпадают с дыхательными движениями животного: к концу вдоха давление в артериях повышается, к концу выдоха — снижается. Волны третьего порядка — еще более редкие, они объединяют несколько дыхательных волн. Происхождение волн третьего порядка не вполне ясно. Очевидно, они возникают при снижении содержания кислорода в крови, при отравлении сосудодвигательного центра продуктами обмена. Предполагают, что волны третьего порядка обусловлены деятельностью печени как органа, депонирующего кровь.

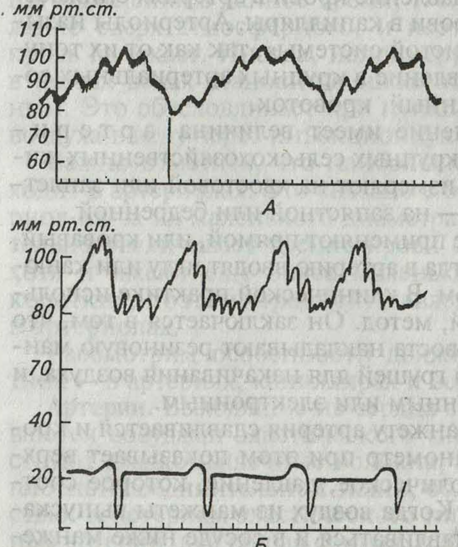


Рис. 6.12. Кривая записи кровяного давления (ртутный манометр):

А — отчетливо видны пульсовые волны (мелкие и частые зубчики), дыхательные волны, охватывающие каждая 10...12 пульсовых волн, и медленные волны (3 волны) третьего порядка, не связанные с дыхательными движениями (по Рожанскому); *Б* — после отделения больших полушарий от продолговатого и среднего мозга. Блуждающие нервы перерезаны. На фоне ненормально редких дыхательных движений (*нижняя кривая*) видны предшествующие им волны повышения кровяного давления

Большое клиническое значение имеет величина артериального давления, измеренная в определенных сосудах (табл. 6.3.).

6.3. Величина артериального давления у животных, мм рт. ст.

Вид животного	Артерия	Систолическое давление	Диастолическое давление
Лошадь	Хвостовая	110...120	35...50
Крупный рогатый скот	»	110...140	30...50
Мелкий рогатый скот	Плечевая	110...120	50...65
Свинья	»	135..155	45...55
Собака	»	120...140	30...40

Артериальный пульс. Артериальный пульс — это ритмические колебания стенок артерий вследствие систолических выбросов крови из сердца. Растяжение и сужение аорты и легочной артерии, принявших систолический объем крови, передаются дальше по артериям и постепенно гасятся в артериолах. В капиллярах пульсации уже нет. Скорость распространения пульсовой волны выше, чем линейная скорость тока крови. Так, в мелких артериях пульсовая волна примерно в 20 раз превышает линейную скорость кровотока.

Артериальный пульс исследуют на артериях, расположенных под кожей, которые можно прижать к плотным подлежащим тканям, — на хвостовой, бедренной, запястной, плечевой и др. Методом пальпации определяют следующие качества пульса: частоту (в норме она соответствует частоте сокращений сердца), наполнение, напряжение артериальной стенки, ритмичность, быстроту наполнения и спадения сосуда. Пульс отражает особенности работы сердца и состояние самих кровеносных сосудов, поэтому его показатели имеют большое клиническое значение в оценке функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Запись артериального пульса называется сфигмограммой. Для регистрации пульса на сосуд накладывают датчик. Это может быть резиновая капсула, давление в которой изменяется при надавливании со стороны артерии. На сфигмограмме (рис. 6.13) различают зубцы, отражающие растяжение и сужение артерии. Восходящая часть зубца называется анакротой, нисходящая — катакротой. На нисходящем колене имеется небольшой дополнительный подъем — дикротическая волна, отделенный от начальной части катакроты инцизурой (вырезкой). Инцизура отража-

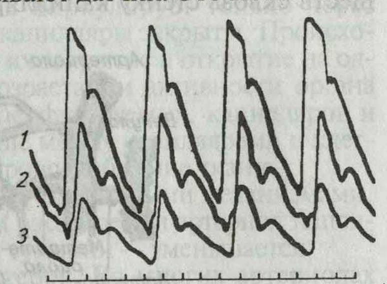


Рис. 6.13. Сфигмограммы сонной (*1*), лучевой (*2*) и пальцевой (*3*) артерий, записанные синхронно

ет быстрое спадение давления в аорте во время захлопывания аортального клапана, когда кровь на мгновение устремляется обратно к сердцу. Но поскольку полулунные клапаны уже захлопнулись, кровь, отталкиваясь от них, устремляется дальше в аорту и давление в ней немного повышается, что и вызывает дикротическую волну.

Микроциркуляция. К микроциркуляторному руслу относятся приносящие артериолы, капилляры и отводящие венозные и лимфатические сосуды. Это — наиглавнейшая часть сосудистой системы, так как именно здесь происходит переход веществ из крови в ткани и обратно.

Структурная организация микроциркуляции отличается в разных органах. Различают следующие типы микроциркуляторного русла (рис. 6.14).

1. Капиллярные сети — конечные разветвления артериол, соединенные между собой параллельно и последовательно.

2. Артериоло-венулярные анастомозы (шунты) — кратчайшие соединения между артериолой и венулой. По ним артериальная кровь непосредственно переходит в вену. Такой капилляр предохраняет капиллярную сеть от переполнения. Большое значение шунтирующие сосуды имеют на конечностях: они уменьшают приток более теплой артериальной крови к нижней части конечностей и ограничивают таким образом теплоотдачу.

3. Плазматические капилляры — в них движется только плазма крови и отсутствуют форменные элементы. Такое явление — отделение плазмы от эритроцитов — происходит в капиллярах, которые ответвляются от артериол под большим углом.

Диаметр капилляров колеблется от 4 до 20 мкм, в среднем составляя 7...8 мкм. Диаметр венозных концов капилляров немного больше, чем артериальных. Длина одного капилляра очень вариабельна — от 50 до 1000 мкм.

Стенка капилляра образована одним слоем эндотелиальных клеток; снаружи расположена базальная мембрана. Переход веществ сквозь стенку капилляров происходит через поры (каналы)

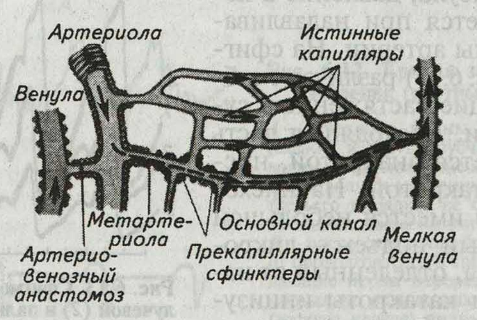


Рис. 6.14. Схема микроциркуляторного русла

в мембране, везикулы (пузырьки) внутри клеток, слившиеся участки наружной и внутренней мембран клеток (фенестры), а также через межклеточные контакты (щели).

Проницаемость капилляров зависит от строения их стенок и обусловлена особенностями функционирования органов. Наибольшая проницаемость капилляров — в кроветворных органах. Здесь между эндотелиальными клетками имеются большие щели, через которые могут проходить не только растворенные вещества и макромолекулы, но и клетки крови. Высокой проницаемостью обладают капилляры почечных клубочков, кишечной стенки, через которые не проходят лишь клетки крови и макромолекулы (белки). Наименьшей проницаемостью обладают сосуды мозга, благодаря чему в него не попадают из крови многие растворенные вещества и формируется своеобразная внутренняя среда мозга, отличная по составу и свойствам от плазмы крови.

Давление в капиллярах снижается от 20...40 мм рт. ст. на артериальном конце до 15...20 мм — на венозном. В некоторых органах капиллярное давление более высокое. Например, в капиллярах почечных клубочков (мальпигиево тельце) давление доходит до 60...90 мм рт. ст.

Скорость течения крови в капиллярах самая низкая во всей сосудистой системе — 0,5...1,0 мм/с. В них находится немного крови — всего около 6 % общего объема крови; например, у лошади массой тела 500 кг это всего около 3 л крови. Но поскольку количество капилляров огромно, а их радиус очень мал, то поверхность соприкосновения крови со стенкой капилляров, где и происходит обмен веществ между кровью и тканями, достигает 1500 м^2 на 100 г ткани. Причем это средний показатель, а в разных органах плотность размещения капилляров неодинакова. Так, в головном мозге, миокарде, печени и почках число капилляров в несколько раз больше, чем в скелетных мышцах. Относительно мало капилляров в сердечных клапанах, в костной, жировой и соединительной тканях, поэтому площадь обменной поверхности здесь небольшая.

В состоянии покоя органа кровь циркулирует только через 25...35 % всех капилляров, остальные капилляры закрыты. Происходит «игра капилляров» — поочередное их закрытие и открытие на одном и том же участке ткани. При возрастании активности органа увеличивается число открытых, или перфузируемых, капилляров и соответственно уменьшается расстояние между капиллярами и клетками органа. Тем самым улучшается кровоснабжение ткани.

Капиллярный кровоток регулируется следующими механизмами.

1. Изменение тонуса артериол. При расширении артериол наполнение капилляров увеличивается, при сужении — уменьшается.

2. Работа прекапиллярных сфинктеров. Во многих артериолах на границе с капиллярами имеются циркулярные гладкомышечные волокна. При их сокращении прекращается приток крови в капилляр, а при расслаблении — возобновляется.

3. Изменение объема эндотелиальных клеток капилляров. При их набухании объем крови в капиллярах уменьшается из-за сужения просвета сосудов.

4. Изменение тонуса или кровенаполнения венул. При их увеличении задерживается отток крови из капилляров.

Венозные сосуды. Стенки вен имеют небольшой слой гладкомышечных волокон. Они более растяжимы, чем артериальные сосуды, и менее эластичны. В венах может скапливаться большое количество крови — до 75 % всей крови в организме, поэтому их называют «емкостными» сосудами. Кровяные депо — печень, селезенка и подкожная клетчатка, — содержат кровь, исключенную из кровотока именно в венозных сосудах.

Линейная скорость кровотока в венах постепенно, по мере их слияния в более крупные вены, увеличивается. Так, в периферических венах она колеблется от 6 до 14 см/с, а в полых венах достигает половины скорости крови в аорте — до 20 м/с.

Давление крови в начале венозного русла составляет 15...20 мм рт. ст. и постепенно снижается. В полых венах вблизи сердца оно приближается к атмосферному. Таким образом, перепад давления в венах между соседними участками очень небольшой, хотя он обусловливает в основном движение крови. Кроме того, в конечностях кровь поднимается по венам вверх, преодолевая силу тяжести. В венозном русле имеются следующие дополнительные механизмы, способствующие перемещению крови в одном направлении.

1. Наличие кармашковых клапанов (кроме участков вен воротной системы, мелких венул и полых вен). Препятствуют обратному току крови.

2. Ритмические сокращения скелетных мышц, окружающих вены и «выжимающие» кровь из вен. Этот механизм имеет большое значение у лошадей. При длительном стоянии в конюшне без движений у лошадей появляется отек конечностей, причина которого — застой венозной крови при отсутствии сокращений скелетных мышц. Длительные же тонические сокращения мышц при стоянии не способствуют движению венозной крови.

3. Присасывающее действие сердца и грудной клетки, особенно при вдохе.

4. Давление диафрагмы на органы брюшной полости во время вдоха. Способствует выжиманию крови из брюшных органов в область воротной вены, а из нее — в полую вену.

Венный пульс. Венный пульс — ритмические колебания стенок крупных вен вблизи сердца. В мелких и средних венах пульсация отсутствует. У крупных животных венный пульс можно наблюдать визуально в яремных венах. Венный пульс обусловлен затруднением оттока крови из вен в предсердия во время работы сердца. При регистрации венного пульса можно наблюдать три зубца (рис. 6.15.).

Зубец *а* совпадает с систолой предсердий, когда кровь в предсердия не поступает и задерживается в венах. Во время диастолы предсердий кровь снова свободно проходит в предсердия и кривая пульса снижается. Зубец *с* связан с пульсацией сонной артерии, лежащей вблизи от яремной вены (верхняя кривая — сфигмограмма сонной артерии). В конце систолы желудочков предсердия полностью заполнены кровью и дальнейшее поступление крови из вен в них невозможно. Когда начинается общая пауза, в расслабленные желудочки перетекает кровь из предсердий, а в предсердия — из вен, и это отражается на флебограмме в виде резкого западения после зубца.

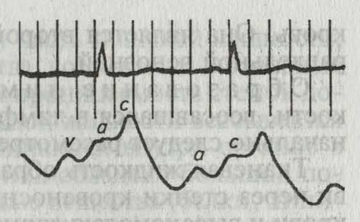


Рис. 6.15. Венный пульс (объяснение в тексте)

Время кругооборота крови. Время полного кругооборота крови — это время, за которое кровь проходит большой и малый круги кровообращения.

С целью определения времени кругооборота крови внутривенно вводят какое-либо вещество, концентрацию которого можно определить после распределения его в крови или выявить вызываемый им эффект. Наиболее часто используют цититон или лобелин — фармакологические препараты, являющиеся стимуляторами дыхательного центра. Они действуют на дыхательный центр рефлекторно, через рецепторы синокаротидной зоны.

Методика определения времени кровотока. Цититон или лобелин вводят в бедренную или яремную вену и измеряют время от момента введения до первого усиленного вдоха. За это время препарат вместе с током крови пройдет от места введения до правого предсердия, далее через правый желудочек в малый круг кровообращения, снова поступит в аорту и когда достигнет места разветвления сонных артерий на наружные и внутренние ветви, то рефлекторно усилится дыхание. Передача возбуждения от рецепторов синокаротидной зоны до дыхательного центра продолговатого мозга и оттуда к дыхательным мышцам занимает крайне небольшой промежуток времени, которым обычно пренебрегают.

У мелких животных время кругооборота крови, измеренное с применением цититона (лобелина), составляет около 6...8 с, а у крупных животных (лошадь) — 23 с. Оно включает время прохождения крови через малый и часть большого круга кровообращения без учета капилляров большого круга. Полный оборот — от места введения препарата до этого же сосуда — кровь проходит в среднем за 27 сердечных циклов. Так, у лошади время оборота около 1 мин, а у крупного рогатого скота — приблизительно в 2 раза больше из-за разной частоты сокращения сердца.

Лимфатическая система. Лимфатическая система обеспечивает отток тканевой жидкости от органов и тканей и возвращение ее в

кровь. Она является второй дренажной системой организма, параллельной венозной.

Образование лимфы. Лимфа — это часть тканевой жидкости, всосавшаяся в лимфатические капилляры, поэтому первоначально следует рассмотреть механизм ее образования.

Тканевая жидкость образуется путем фильтрации плазмы крови через стенки кровеносных капилляров. Форменные элементы крови и высокомолекулярные вещества — белки не проходят через стенки сосудов и остаются в крови.

В механизме образования тканевой жидкости участвуют следующие факторы:

гидростатическое давление крови, способствующее выходу плазмы за пределы сосуда;

онкотическое давление крови, создаваемое коллоидами (белками), удерживающее воду в сосудах и препятствующее фильтрации;

проницаемость капилляров.

Когда гидростатическое давление крови больше коллоидного (онкотического), то при достаточной проницаемости капилляров происходит выпотевание жидкой части крови за пределы сосуда. Эти условия создаются в артериальном конце кровеносных капилляров, где гидростатическое давление крови равно 20...40 мм рт. ст., а онкотическое около 25 мм рт. ст. Образующаяся здесь тканевая, или интерстициальная, жидкость бесцветная, почти прозрачная. В ней содержатся все те же вещества и в том же количестве, что и в плазме крови; единственное отличие заключается в том, что в тканевой жидкости количество белков в 3...4 раза меньше, чем в плазме крови.

Тканевая жидкость образуется непрерывно, но количество ее зависит от уровня обмена веществ в данном органе. Тканевая жидкость является истинной внутренней средой организма, из которой клетки получают все необходимые вещества и куда поступают продукты их жизнедеятельности. Состав тканевой жидкости изменчив: понижается содержание питательных веществ, кислорода, появляются новые вещества. Это вещества, синтезированные в клетках (гормоны, ферменты, белки, липиды), а также промежуточные и конечные продукты обмена веществ, в основном низкомолекулярные соединения. Они увеличивают осмотическое давление тканевой жидкости, что усиливает переход плазмы крови из сосудов в межклеточные пространства. Таким образом, чем интенсивнее работает орган, тем больше образуется тканевой жидкости.

Увеличению образования тканевой жидкости способствуют лимфогенные вещества, повышающие проницаемость кровеносных капилляров (гистамин, пептоны и др.).

В венозных концах капилляров и в венулах гидростатическое давление крови составляет 15...20 мм рт. ст., а онкотическое давление, поскольку белки не проходят в тканевую жидкость, остается

таким же — около 25 мм рт.ст. Поэтому часть тканевой жидкости, в основном низкомолекулярные вещества, всасывается в венозные капилляры и мелкие венулы, в которых проницаемость стенок достаточно велика. Другая же часть тканевой жидкости всасывается в лимфатические капилляры. Они начинаются внутри органов в виде замкнутых слепых мешков, их стенки обладают большой порозностью, поэтому высокомолекулярные вещества (белки, липиды) всасываются из интерстициальной жидкости именно в лимфатические сосуды.

Состав венозной крови и лимфы колеблется в разных органах в зависимости от особенностей их функций и уровня обмена веществ.

Лимфа — бесцветная или светло-желтого цвета, почти прозрачная жидкость. Лишь во время процесса пищеварения лимфа становится непрозрачной, белого цвета. Это обусловлено тем, что жиры всасываются из кишечника в виде жировой эмульсии белого цвета, причем всасываются не в кровеносные, а в лимфатические сосуды.

Лимфа из грудного лимфатического протока содержит в два раза больше белков, чем тканевая жидкость, но меньше, чем венозная кровь. В лимфе присутствует фибриноген, поэтому лимфа может свертываться. В лимфе отсутствует кислород, мало содержится питательных веществ, но много продуктов обмена. Реакция лимфы слабощелочная. В лимфе нет эритроцитов, а в ее лейкоцитарной формуле до 95 % составляют лимфоциты независимо от вида животных.

В организме количество лимфы в среднем составляет 50 мл/кг массы тела. Так, у коровы массой тела около 500 кг в сутки образуется около 24 л лимфы.

Движение лимфы. Лимфа непрерывно движется по лимфатическим сосудам, поэтому постоянно поддерживается градиент давления между тканевой жидкостью и лимфой, что способствует всасыванию части тканевой жидкости в лимфатические сосуды.

Лимфатические сосуды соединяются в более крупные стволы, проходят через лимфатические узлы. В лимфатических узлах задерживаются инородные частицы, микрофлора, а из лимфатических узлов в лимфу выделяются лимфоциты. Далее лимфа, оттекающая от всего туловища, кроме головы и шеи, собирается в грудной лимфатический проток, а оттекающая от головы и верхней части шеи — в шейный лимфатический проток. Оба протока впадают в подключичную или переднюю полую вену. Таким образом, вся лимфа поступает в венозную кровь и смешивается с ней.

Как и кровь, лимфа движется по сосудам из области более высокого давления в область более низкого. Однако перепад давления в лимфатических сосудах небольшой, поэтому имеются дополнительные факторы, способствующие перемещению лим-

фы: непрерывность образования тканевой жидкости, ритмические сокращения стенок крупных лимфатических сосудов (от 8...10 до 22 сокращений в 1 мин, что создает в них давление до 10 мм рт. ст, способствующее отсасыванию жидкости от тканей), присасывающее действие грудной клетки и ритмические сокращения скелетных мышц.

Благодаря непрерывному движению лимфы по лимфатическим сосудам и регуляции этого движения обеспечивается баланс между образованием тканевой жидкости и ее возвратом в венозную кровь.

Таким образом, лимфатическая система в организме участвует в следующих процессах:

дренаж тканей, т. е. отвод тканевой жидкости от органов;
отвод белков и других макромолекул из тканей в кровь;
отвод лимфоцитов из лимфатических узлов в кровь;
обезвреживание микрофлоры и других чужеродных тел при прохождении лимфы через лимфатические узлы.

6.7. РЕГУЛЯЦИЯ ДВИЖЕНИЯ КРОВИ ПО СОСУДАМ

Точные соотношения между объемом крови и кровенаполнением отдельных органов и систем, между притоком и оттоком крови в сердце, а также перераспределение крови регулируются сложными нейрогуморальными механизмами, включающими центральные и местные регуляторные системы.

Центральная регуляция кровообращения обеспечивает динамическое постоянство системного артериального давления, местная регуляция — величину кровотока в отдельных органах в соответствии с их физиологическим состоянием. Это деление регуляции на центральное и местное условное, так как от общего артериального давления зависит, хотя и не всегда, кровоток в органах. С другой стороны, кровенаполнение какого-либо большого региона, например малого круга кровообращения, отражается на общем артериальном давлении.

Как уже было сказано, давление в крупных артериях поддерживается на постоянном уровне благодаря работе сердца, объему и вязкости крови и сопротивлению (тонусу) сосудов. В данном разделе мы остановимся на регуляции тонуса кровеносных сосудов.

Наиболее подвержены воздействию со стороны нервной системы и гуморальных веществ сосуды мышечного типа, т. е. мелкие, средние артерии и артериолы.

Гладкие мышцы сосудов пребывают в постоянном небольшом напряжении — тонусе. Он сохраняется даже после перерезки нервов, иннервирующих кровеносные сосуды, и поэтому называется базальным или основным тонусом. Изменение базального тонуса сосудов — увеличение или уменьшение — отражается на величине кровяного давления.

Рефлекторная регуляция сосудистого тонуса. Гладкомышечные волокна сосудов иннервируются вегетативными нервами, их называют сосудодвигательными или вазомоторными. Вазомоторные нервы подразделяются на две группы: вазоконстрикторы (сосудосуживающие) и вазодилятаторы (сосудорасширяющие).

Большинство вазоконстрикторов являются симпатическими нервами, в их окончаниях выделяется норадреналин, поэтому они называются адренергическими. Исключение составляют симпатические нервы, например иннервирующие сосуды скелетных мышц, выделяющие медиатор ацетилхолин (холинергические симпатические нервы).

Парасимпатические нервы включают в свой состав вазодилятаторы, при их раздражении в нервных окончаниях выделяется ацетилхолин (холинергические парасимпатические нервы).

Сосудодвигательный центр был открыт в 1871 г. русским физиологом В. Ф. Овсянниковым. Этот центр находится в продолговатом мозге. После перерезки мозга между продолговатым и спинным отделами артериальное давление у животных падает до 60...70 мм рт. ст., что свидетельствует о том, что сосудодвигательный центр находится постоянно в определенном тонусе, тем самым поддерживая кровеносные сосуды в состоянии небольшого сокращения.

В сосудодвигательном центре имеются два отдела — сосудосуживающий (прессорный) и сосудорасширяющий (депрессорный). При возбуждении сосудосуживающего центра артериальное давление повышается, при возбуждении сосудорасширяющего — снижается.

Помимо нейронов продолговатого мозга на состояние кровеносных сосудов влияют промежуточный мозг (гипоталамус), лимбическая система и кора больших полушарий. Эти отделы мозга контролируют более тонкие приспособительные реакции сосудов, направленные на изменение как общего артериального давления, так и местного кровотока в соответствии с потребностями организма.

Кортикальные сосудистые реакции были доказаны многочисленными опытами с помощью условных рефлексов. Например, если несколько раз сочетать согревание участка кожи, вызывающее расширение кожных сосудов, с любым индифферентным раздражителем (свет, звук и т. п.), то воздействие лишь одного этого индифферентного раздражителя вызывает такую же сосудистую реакцию. В этом случае рефлекторная дуга захватывает не только центры продолговатого и спинного мозга, но и кору больших полушарий, где расположены центральные отделы всех анализаторов и высшие центры всех вегетативных функций.

Влиянием коры больших полушарий головного мозга объясняется повышение артериального давления при любых психических или эмоциональных реакциях. Подобные рефлексы называют

«опережающими», они заранее готовят организм к нагрузке, создавая условия для быстрого изменения кровотока и кровераспределения в организме.

Сосудосуживающий центр посылает эфферентные импульсы в боковые рога грудных сегментов спинного мозга, откуда по симпатическим нервам они передаются на гладкие мышцы артерий и артериол, вызывая сужение сосудов и повышение артериального давления.

При раздражении сосудорасширяющего отдела сосудодвигательного центра возбуждение передается по волокнам блуждающего нерва или парасимпатических нервов, выходящих из пояснично-крестцового отдела спинного мозга, артериальные сосуды расширяются и давление в них падает. Возможно, возбуждение депрессорного отдела сосудодвигательного центра автоматически снижает возбудимость прессорного и именно этим объясняется его сосудорасширяющий эффект. Такое взаимоотношение между двумя близкими по функциям нервными центрами, когда один центр при возбуждении тормозит деятельность другого, называется реципрокным торможением или реципрокным взаимодействием.

В состоянии физиологического покоя в большем тонусе находятся нейроны сосудосуживающего центра, что поддерживает постоянный тонус гладких мышц сосудов.

Возбуждение сосудодвигательного центра подкрепляется афферентными (центростремительными) импульсами от различных экстеро- и интерорецепторов, а также рядом биологически активных веществ, поступающих в него с кровью и действующих непосредственно на нейроны продолговатого мозга.

Сосудистые рефлексы могут быть собственными и сопряженными, а также местными, или аксон-рефлексами.

С о б с т в е н н ы е с о с у д и с т ы е р е ф л е к с ы возникают при раздражении рецепторов, находящихся в самих кровеносных сосудах, сопряженные рефлексы — при раздражении других рецепторных зон.

Большое значение среди собственных сосудистых рефлексов имеют рефлексы, начинающиеся с баро- или прессорецепторов в аортальной и синокаротидной зонах, которые возбуждаются при увеличении давления в аорте и сонных артериях. Нервные импульсы передаются по аортальному нерву (нерву-депрессору) и по синусному нерву (ветвь языкоглоточного нерва) в депрессорный отдел продолговатого мозга, откуда импульсы направляются и к гладким мышцам сосудов, расширяя последние, и к сердцу, уменьшая частоту и силу его сокращений. В результате совместного влияния сердца и кровеносных сосудов артериальное давление снижается.

Если же давление в аорте и сонных артериях снижается ниже физиологической нормы, то прессорецепторы сосудистых рефлексогенных зон раздражаются менее интенсивно, их влияние на

сосудодвигательный центр ослабляется, что приводит к усилению тонуса прессорного сосудодвигательного центра, стимуляции сердечной деятельности и суживанию артериальных сосудов. В результате этих реакций артериальное давление повышается. Поэтому сосудистые рефлексогенные зоны называют «обуздывателями» артериального давления, они включают регуляторные механизмы для восстановления уже изменившегося давления крови. Такой принцип регуляции называется отрицательной обратной связью: чем выше артериальное давление, тем более существенны компенсаторные реакции, снижающие его, и наоборот.

Собственные сосудистые рефлексы возникают при раздражении сосудистых прессорецепторов и в других кровеносных сосудах — в сосудах легких, кишечника, желудка, селезенки и др. Так, при растяжении желудка или кишечника газами, при тимпании рубца происходит механическое давление на находящиеся в стенках этих органов сосуды и рефлекторно изменяется давление в крупных артериях.

Рецепторы в легочной артерии возбуждаются также при повышении в ней давления. Поэтому при переполнении малого круга кровообращения рефлекторно расширяются сосуды большого круга, и это устраняет застой крови в легких.

Помимо прессорецепторов в кровеносных сосудах имеются хеморецепторы, чувствительные к изменениям химического состава крови. Эффекты, возникающие при увеличении концентрации в крови диоксида углерода, водородных ионов или при уменьшении pH, содержания кислорода, противоположны тем, которые проявляются в результате раздражения прессорецепторов этих зон, т. е. гуморальные раздражители повышают тонус артериальных сосудов и усиливают работу сердца, вследствие чего артериальное давление повышается. Увеличение артериального давления является одним из приспособительных механизмов при гипоксии тканей, способствуя большей доставке в ткани кислорода.

Хеморецепторы находятся не только в главных сосудистых рефлексогенных зонах, но и в сосудах многих внутренних органов — в селезенке, надпочечниках, почках, в костном мозге. Они чувствительны к ацетилхолину, адреналину, продуктам метаболизма, никотину, цианидам, диоксиду углерода и др.

С о п р я ж е н н ы е с о с у д и с т ы е р е ф л е к с ы проявляются при раздражении не сосудистых рецепторов, а рецепторов в других органах: например, кожи, брюшины, скелетных мышц. Результатом этих раздражений обычно бывает сужение сосудов и повышение артериального давления.

Например, при раздражении проприорецепторов скелетных мышц при их сокращении центростремительные импульсы направляются в продолговатый мозг, а оттуда — к кровеносным сосудам и сердцу. Работа сердца возрастает, и артериальное давление повышается. При этом кровоток в коже, почках, кишечнике и в

неработающих мышцах снижается, а в работающих — увеличивается. Этим рефлекторным реакциям способствует и раздражение хеморецепторов мышц кислыми продуктами обмена веществ.

Артериальное давление повышается при болевых раздражениях — факт, хорошо известный врачам. В этих случаях также рефлекторно усиливается работа сердца и суживаются кровеносные сосуды.

Местные, или аксон-рефлексы, — это рефлексы на небольшом участке сосуда, причем возбуждение от рецепторов не доходит до тела нервной клетки, а переключается по другому отростку того же аксона к гладким мышцам сосудов. Поскольку нервные импульсы в этом случае не достигают центральной нервной системы, аксон-рефлексы называют ложными или псевдорефлексами. По принципу аксон-рефлексов регулируется кровоток в мельчайших артериолах и капиллярах. Подобный регуляторный механизм обеспечивает необходимый уровень кровотока в каждом участке органа, не перегружая центральную нервную систему излишней информацией.

Гуморальная регуляция кровообращения. Гуморальная регуляция осуществляется различными веществами, действующими как на нервные структуры (рецепторы, нервные центры), так и непосредственно на гладкие мышцы кровеносных сосудов. Вещества, способные изменять тонус гладких мышц сосудов, подразделяют на две группы: сосудосуживающие и сосудорасширяющие.

Сосудосуживающие вещества. *Катехоламины* (адреналин, норадреналин) имеют различное происхождение. В симпатических окончаниях сосудосуживающих нервов выделяется норадреналин. В мозговом слое надпочечников синтезируются и адреналин, и норадреналин, причем их соотношение различно у животных разных видов. Кроме того, катехоламины образуются в островках хромаффинной ткани, разбросанных по всему организму. Внесинаптические катехоламины доставляются в кровеносные сосуды с кровью и оказывают действие на гладкие мышцы.

Реакции сосудов на адреналин и норадреналин в разных органах различны и по направленности, и по величине. Это зависит от наличия в сосудах двух типов рецепторов — α и β. Возбуждение α-рецепторов сопровождается сокращением гладких мышц. Механизм действия α-рецепторов заключается в снижении уровня цАМФ и увеличении концентрации внутриклеточного кальция, что и приводит к усилению сокращения гладкомышечных клеток.

Возбуждение β-рецепторов приводит к расслаблению гладких мышц сосудов и их расширению: уровень цАМФ повышается и концентрация свободных ионов кальция в цитоплазме гладкомышечных волокон снижается.

Норадреналин действует преимущественно на α-адренорецепторы, а адреналин — и на α-, и на β-адренорецепторы. В большинстве кровеносных сосудов имеются оба типа рецепторов, но

их количество и соотношение могут быть разными. Если в сосудах больше α-рецепторов, то адреналин вызывает их сужение, а если больше β-рецепторов — то их расширение. Порог возбуждения β-рецепторов ниже, чем α-рецепторов, поэтому в малых дозах адреналин вызывает расширение сосудов, а в больших — сужение.

Фармакологические вещества, вызывающие блокаду α- или β-рецепторов, называются симпатолитическими или симпатолитиками. При блокаде α-адренорецепторов подавляется сосудосуживающий эффект адреналина. Блокада β-адренорецепторов обычно применяется для подавления симпатических влияний не на сосуды, а на сердечную мышцу.

При повышении уровня адреналина в крови происходит повышение артериального давления (рис. 6.16), что у животных бывает часто при физической нагрузке, волнении, страхе, агрессии и т. п. Механизм влияния адреналина на артериальное давление заключается в следующем:

1 — вызывает сужение кровеносных сосудов кожи, легких и органов брюшной полости на фоне расширения артериальных сосудов в скелетных мышцах, в сердце и мозгу; кровоток в этих органах увеличивается;

2 — повышает частоту и силу сокращений сердца, систолический и минутный объемы крови, расширяет коронарные сосуды и улучшает питание (трофику) сердечной мышцы;

3 — увеличивает объем циркулирующей крови за счет выхода депонированной крови из печени, селезенки и подкожной клетчатки.

Норадреналин за счет сужения кровеносных сосудов повышает артериальное давление, но вследствие раздражения рецепторов сосудистых рефлексогенных зон уменьшает работу сердца.

Таким образом, в регуляции кровообращения участвуют и адреналин, и норадреналин, и только при их оптимальном сочетании происходит согласовывание работы сердца и тонуса кровеносных сосудов в зависимости от потребностей организма.

Ренин-ангиотензиновая система. Ренин — гормон, образуется в юкстагломерулярном аппарате почек и выделяется в кровь; по

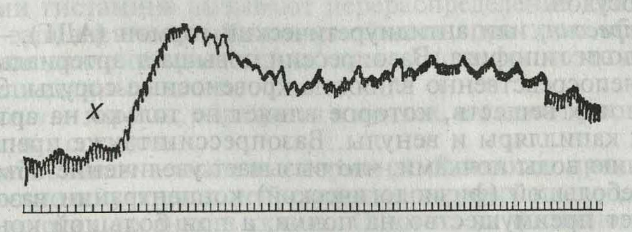


Рис. 6.16. Влияние адреналина на кровяное давление собаки (введение адреналина отмечено крестиком)

биологическим свойствам является ферментом. Он расщепляет полипептид ангиотензиноген, который синтезируется в печени и постоянно присутствует в крови. Под воздействием ренина ангиотензиноген превращается в ангиотензин-I. Но ни ренин, ни ангиотензиноген, ни ангиотензин-I не влияют на кровеносные сосуды. В сосудах легких ангиотензин-I превращается в ангиотензин-II. Вот это вещество — ангиотензин II — обладает мощным сосудосуживающим эффектом, действует на артериолы и вены, возбуждает центральные и периферические симпатические структуры. Действие ангиотензина-II кратковременное, он разрушается в течение нескольких минут.

Помимо влияния на гладкие мышцы сосудов ангиотензин-II стимулирует выработку в надпочечниках гормона альдостерона. Альдостерон способствует реабсорбции натрия и воды из почечных канальцев. В результате увеличиваются объем крови и ее давление.

Образование ренина в почках происходит постоянно, но увеличивается при снижении уровня кровотока в почках любой этиологии — или в результате местного изменения кровотока, или при снижении общего кровяного давления. Таким образом, физиологическое значение ренина — обеспечение оптимального уровня кровяного давления в почках, но его действие реализуется как на уровне почек, улучшая их кровоснабжение через местные регуляторные механизмы, так и через центральные регуляторные механизмы, влияя на системное кровяное давление.

Альдостерон — гормон корковой зоны надпочечников, относится к группе минералокортикоидов. Альдостерон увеличивает обратное всасывание натрия из почечных канальцев, а следом за натрием — по закону осмоса — реабсорбируется вода. Таким образом, он увеличивает объем внеклеточной жидкости и крови. Альдостерон повышает чувствительность гладких мышц сосудов к ангиотензину-II, тем самым усиливая его действие.

Концентрация альдостерона в крови увеличивается при активации ренин-ангиотензиновой системы, поэтому эти три вещества часто объединяют в единую ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Эта система регулирует величину артериального давления тремя основными путями: увеличивая объем крови, усиливая работу сердца и повышая периферическое сопротивление сосудов.

Вазопрессин, или антидиуретический гормон (АДГ), — гормон задней доли гипофиза. Вазопрессин повышает артериальное давление, непосредственно влияя на кровеносные сосуды. Это одно из немногих веществ, которое влияет не только на артериолы, но и на капилляры и венулы. Вазопрессин также препятствует выведению воды почками, что вызывает увеличение объема крови. В небольшой (физиологической) концентрации вазопрессин действует преимущество на почки, а при большой концентрации — на сосуды других регионов организма.

Серотонин образуется в слизистой оболочке кишечника, в головном мозге, при распаде тромбоцитов. Большое значение имеет при травмах кровеносных сосудов. Он суживает кровеносные сосуды и тем самым уменьшает кровоток в тканях. Влияние серотонина на сосуды зависит от их тонуса: при высоком тонусе он является дилятатором, а при низком тонусе — вазоконстриктором.

Сосудорасширяющие вещества. *Ацетилхолин* — медиатор парасимпатических нервов. Он действует в окончаниях холинергических вазодилятаторов. Ацетилхолин взаимодействует с мускарин-холинорецепторами (М-холинорецепторами), расположенными в мембранах гладкомышечных клеток сосудов. Стимуляция М-холинорецепторов приводит к увеличению содержания цГМФ (гуанозинмонофосфата), который и инициирует внутриклеточные механизмы расслабления миофибрилл. Блокада М-холинорецепторов фармакологическими препаратами устраняет вызываемое ацетилхолином расслабление гладких мышц сосудов.

Ацетилхолин быстро разрушается ацетилхолинэстеразой — ферментом, находящимся в синаптической щели, поэтому обладает местным и кратковременным действием.

Мощным вазодилятатором является монооксид азота (NO), образующийся в эндотелии сосудов и других органов.

Кинины (например, калликреин, брадикинин) образуются в железах желудочно-кишечного тракта, в легких и в других органах. При раздражении секреторных нервов кинины вызывают увеличение притока крови к пищеварительным железам. Кинины участвуют в сосудистых реакциях кожи при потоотделении. Их действие кратковременное, через несколько минут они разрушаются тканевыми ферментами — киназами. Кинины участвуют в воспалительных и аллергических реакциях, в расширении кровеносных сосудов при нагревании.

Гистамин образуется при разрушении базофилов и тучных клеток. Гистамин вызывает местное расширение артериол, капилляров и венул, увеличивает проницаемость капилляров. Участвует в регуляции секреции желудочного сока, обеспечивая приток крови к желудочным железам. Большую роль играет в сосудистых реакциях при воспалении и аллергии. Высокие концентрации гистамина вызывают перераспределение крови, увеличивая заполненность капиллярной сети, при этом общее артериальное давление резко снижается. Гистамин поэтому называют «капиллярным ядом».

Медуллин — гормон, образуется в почках, вызывает расширение кровеносных сосудов.

Простагландины — тканевые гормоны. Являются производными высокомолекулярных непредельных жирных кислот, образуются во многих органах и тканях. Один из их физиологических эффектов — местное расширение кровеносных сосудов.

Сосудорасширяющим действием обладают АТФ, кислые продукты обмена веществ — *молочная*, *угольная*, *фосфорная кислоты*. Они образуются при сокращении скелетных мышц и расширяют их кровеносные сосуды, что улучшает питание тканей.

Недостаточно изучено влияние на кровеносные сосуды *электролитов*. Известно, что кальций вызывает сужение артериальных сосудов. Влияние калия обусловлено во многом его концентрацией в крови: при невысоком уровне он вызывает расширение сосудов, при высоком — сужение.

Ионы натрия, магния, ртути и кадмия являются вазодилятаторами. Активными дилятаторами являются также ацетаты, цитраты, соли соляной, азотной и других кислот.

Тонус сосудов зависит от газового состава крови: снижение концентрации в крови кислорода или увеличение диоксида углерода вызывает расширение сосудов, например, в мозгу, улучшая его газообмен за счет других областей организма.

6.8. ОСОБЕННОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЯХ ОРГАНИЗМА

Различному уровню деятельности тканей и организма соответствует определенный уровень метаболизма. Следовательно, доставка кислорода и питательных веществ, а также удаление продуктов обмена из органов и тканей являются не постоянными, а переменными величинами, и это определяет кровоток в данной области организма. При усиленной функции органа приток крови к нему увеличивается, это обязательное условие для выполнения нагрузки. Увеличение объема кровотока в работающих органах называется *рабочей* или *функциональной гиперемией*.

Поскольку общий объем крови изменяется только при чрезвычайных обстоятельствах, то кровенаполнение в одной сосудистой области приводит к его изменению в других регионах. Разумеется, это касается большой сосудистой области, так как при расширении сосудов в небольшом участке ткани кровообращение в целом меняется незначительно, а регуляция движения крови ограничивается местными реакциями.

Влияние мышечной работы на кровообращение. Мышечная ткань составляет около 40 % массы тела. Кровоснабжение скелетных мышц при физической нагрузке сильно возрастает, что приводит к перераспределению крови между работающими и неработающими мышцами, а также между мышечной системой и системой органов пищеварения. Особенно значительно усиливается кровоток, когда сокращения мышц чередуются с их расслаблением (ходьба, бег). Статическая работа также сопровождается увеличением кровотока, но в меньшей степени.

Увеличение кровообращения в работающих мышцах зависит от сочетания ряда механизмов, имеющих как местное, так и центральное регулирование. Импульсы от механорецепторов мышц, сухожилий и связок сокращающихся мышц, от барорецепторов и хеморецепторов мышечных кровеносных сосудов вызывают рефлекторную стимуляцию центра сердечной деятельности и сосудодвигательного центра. В результате несколько увеличивается давление в крупных артериальных сосудах, но мелкие артерии и артериолы работающих мышц расширяются, что и увеличивает приток крови к мышцам.

Одновременно в результате накопления кислых продуктов обмена в мышцах расширяются капилляры. Гладкие мышцы сосудов сокращающихся мышц становятся нечувствительными к сосудосуживающим воздействиям вазоконстрикторов и к норадреналину. В то же время в неработающих мышцах, коже, органах брюшной полости сосуды сужаются и к ним приток крови уменьшается.

В результате мышечных сокращений в крови повышается концентрация диоксида углерода, молочной кислоты, водородных ионов, а кислорода уменьшается. Увеличивается утилизация кислорода. Изменения состава крови приводят к раздражению хеморецепторов, находящихся далеко от работающих мышц, в том числе и в ЦНС. Возникают новые рефлексы, изменяющие кровообращение и дыхание.

Все описанные выше реакции являются врожденными безусловными рефлексами. Но с первых дней или месяцев жизни у животных вырабатываются условные рефлексы на весь стереотип раздражений, связанных с мышечной деятельностью. Так, для спортивных лошадей условными раздражителями являются надевание сбруи, вид ипподрома, других лошадей, посадка наездника и др. Условно-рефлекторное изменение кровообращения в этих случаях позволяет более быстро приспособить кровообращение к предстоящей физической нагрузке.

Следует заметить, что хотя работа сердца во время мышечной нагрузки значительно увеличивается, а систолический и минутный объемы крови возрастают в несколько раз, системное артериальное давление повышается не столь резко. Это обусловлено тем, что в работающих мышцах кровеносные сосуды расширяются и вмещают очень большой объем крови.

После завершения работы быстрее всего восстанавливается функция сердца, а мышечные кровеносные сосуды еще долго остаются расширенными. Если после напряженной мышечной работы сразу перейти в состояние мышечного покоя, то возможен обморок (потеря сознания) из-за недостаточного поступления крови к мозгу. Обычно лошадей после бега долгое время заставляют ходить шагом, благодаря чему постепенно восстанавливается соответствие между деятельностью сердца, сосудистым тонусом и распределением крови в организме.

Влияние пищеварения на кровообращение. Во время переваривания пищи объем крови, проходящей через органы брюшной полости, возрастает на 30...50 %. Одновременно снижается кровоток в мышцах и в головном мозге. Это является одной из причин того, что после приема пищи наступают вялость и сонливость, стремление к покою и комфортному положению тела.

Во время пищеварения резко возрастает кровоток в слюнных железах, поджелудочной железе, стенке кишечника. В печени в разгаре пищеварения увеличения кровотока не происходит. Возможно, это связано с тем, что она и так обильно снабжается кровью и депонирует до 20 % всей крови организма. Кроме того, печень постоянно находится в деятельном состоянии, в ней не бывает «покоя».

После приема корма снижается активность симпатической нервной системы, поэтому симпатические вазоконстрикторы ослабляют свое влияние на сосуды органов пищеварения, а влияние парасимпатических вазодилятаторов усиливается. Большое значение в расширении сосудов чревной области имеют гуморальные раздражители, особенно гормоны, образующиеся в стенке желудка и кишечника: гастрин, гистамин, секретин, холецистокинин. Эти гормоны усиливают и секрецию пищеварительных соков, и кровоток в железах. Противоположным — сосудосуживающим — действием обладают гастрон, вазопрессин, простагландин Е.

Влияние внешней температуры на кровообращение. При повышении внешней температуры расширяются сосуды кожи, увеличивается приток крови к поверхности тела и теплоотдача возрастает. Усиление кровотока в коже достигается за счет раскрытия артериовенозных анастомозов. Расширение сосудов при этом объясняется угнетением сосудосуживающей импульсации, поступающей по симпатическим адренергическим нервам. Расширение сосудов кожи происходит также под действием гистамина, допамина и простагландинов.

Сосуды кожи реагируют не только на изменения внешней температуры, но и температуры крови. При повышении температуры тела также снижается реакция гладких мышц сосудов кожи на симпатическую импульсацию и норадреналин, что связано с понижением чувствительности α-адренорецепторов. Поэтому при повышении температуры крови кожные сосуды расширяются. При значительном расширении кожных сосудов, происходящем на большой площади поверхности тела, падения артериального давления не происходит, так как в общий кровоток поступает кровь из кровяных депо, сужаются сосуды брюшной полости и усиливается работа сердца.

При снижении температуры воздуха кожные артерии и вены сужаются, что приводит к уменьшению теплоотдачи с поверхности тела. Этот эффект реализуется через симпатические адренергические волокна. При этом несколько повышается давление в сосудах внутренних органов. Повышение артериального давления в почках приводит к увеличению мочеобразования, что предотвращает значительное повышение артериального давления.

Глава 7
ФИЗИОЛОГИЯ ДЫХАНИЯ

Дыхание — это физиологическая функция, обеспечивающая газообмен между организмом и окружающей средой. Кислород расходуется клетками для окисления сложных органических веществ, в результате чего образуются вода, диоксид углерода и выделяется энергия. При распаде белков и аминокислот кроме воды и диоксида углерода образуются азотсодержащие вещества, некоторые из которых, так же как вода и диоксид углерода, выделяются через органы дыхания.

Поскольку обмен веществ совершается непрерывно, прекращение дыхания приводит к распаду живой материи. Так, без доступа кислорода мозг может существовать до 5 мин, сердце — до 15...18 мин, после чего начинаются структурные и функциональные изменения. Другие органы и ткани могут находиться в бескислородных условиях более длительное время: например, на конечность жгут для остановки кровотечения накладывают на срок до 45 мин.

У одноклеточных организмов дыхание осуществляется через поверхность. У низших многоклеточных животных уже не все клетки тела соприкасаются с внешней средой и в дыхании кроме поверхностных клеток участвует кишечник. У насекомых появляется трахеальное дыхание (трахеи — это трубочки, пронизывающие тело). У рыб органами дыхания являются жабры — многочисленные тонкие листочки, окруженные густой сетью кровеносных сосудов и омываемые водой.

У амфибий, пресмыкающихся, птиц и млекопитающих газообмен происходит в легких. Дыхание через кожу (кожное дыхание) имеет большое значение для земноводных (у лягушек, например, на долю кожного дыхания приходится около 2/3 газообмена). У млекопитающих его доля составляет около 1 %. У лошадей при большой физической нагрузке дыхание через здоровую и чистую кожу возрастает на 8 %.

Дыхание представляет собой совокупность следующих пяти взаимосвязанных и объединенных общими регуляторными механизмами процессов:

внешнее дыхание, т. е. газообмен между легкими и окружающей средой;

обмен газов между воздухом, находящимся в альвеолах легких, и притекающей к легким кровью;

транспорт кислорода и диоксида углерода кровью;

обмен газов между кровью и тканями;

тканевое, или внутриклеточное, дыхание.

Помимо основной функции — газообмена — органы дыхания выполняют и ряд других. Дыхательный аппарат ограждает организм от попадания с воздухом агрессивных газов, пыли, микроорганизмов. Легкие участвуют в поддержании кислотно-щелочного баланса крови, теплорегуляции, обмене веществ, депонировании и свертывании крови и в других функциях.

7.1. ВНЕШНЕЕ ДЫХАНИЕ

Внешнее дыхание, или вентиляция легких, осуществляется посредством вдоха и выдоха.

Принято различать верхние и нижние дыхательные пути. К верхним дыхательным путям относятся носовая полость и гортань (до голосовой щели), а к нижним — трахея, бронхи, бронхиолы и альвеолы. Газообмен совершается только в альвеолах, а все остальные отделы органов дыхания являются воздухоносными путями.

Значение воздухоносных путей. Носовые ходы, гортань, трахея и бронхи постоянно содержат воздух. Последняя порция воздуха, входящая в воздухоносные пути во время вдоха, первой выдыхается при выдохе. Поэтому состав воздуха из воздухоносных путей близок к атмосферному. Поскольку в воздухоносных путях газообмен не совершается, их называют вредным или мертвым пространством — по аналогии с поршневыми механизмами.

Однако воздухоносные пути играют большую роль в жизнедеятельности организма. Здесь происходит согревание холодного воздуха или охлаждение горячего, его увлажнение за счет многочисленных железистых клеток, вырабатывающих жидкий секрет и слизь. Слизь способствует фиксации (прилипанию) микро- и макрочастиц. Пыль, сажа, копоть обычно в легкие не попадают. Фиксированные частицы благодаря работе ресничек мерцательного эпителия перемещаются к носоглотке, откуда они выбрасываются благодаря сокращениям мышц.

Раздражение рецепторов носовой полости рефлекторно вызывает чихание, а гортани и нижележащих воздухоносных путей — кашель. Чихание и кашель — это защитные рефлексы, направленные на выведение чужеродных частиц и слизи из воздухоносных путей.

Раздражение рецепторов воздухоносных путей химическими веществами может вызвать спазм бронхов и бронхиол. Это также защитная реакция, направленная на недопущение вредных газов в альвеолы. В стенках бронхов, особенно мельчайших их разветвлений — бронхиолах, чувствительные нервные окончания

реагируют на пылевые частицы, слизь, пары едких веществ (табачный дым, аммиак, эфир и др.), а также на некоторые вещества, образующиеся в самом организме (гистамин). Эти рецепторы называются *ирритантными* (лат. irritatio — раздражение). При раздражении ирритантных рецепторов возникает чувство жжения, першения, повляется кашель, учащается дыхание (за счет сокращения фазы выдоха) и сужаются бронхи. Это — защитные рефлексы, предостерегающие животное от вдыхания неприятных веществ, а также недопускающие попадания их в альвеолы.

В состоянии покоя периодически у животных происходит глубокий вдох (вздох). Причина этого — неравномерная вентиляция легких и снижение их растяжимости. Это вызывает раздражение ирритантных рецепторов и рефлекторный «вздох», наслаивающийся на очередной вдох. Легкие расправляются, и восстанавливается равномерность вентиляции.

Гладкие мышцы бронхиол иннервируются симпатическими и парасимпатическими нервами. Раздражение симпатических нервов вызывает расслабление этих мышц и расширение бронхов, что увеличивает их пропускную способность. Раздражение парасимпатических нервов вызывает сокращение бронхов и уменьшает поступление воздуха в альвеолы. При очень высоком тонусе парасимпатических нервов наступает спазм бронхов, что резко затрудняет дыхание (например, при бронхиальной астме).

Механизм внешнего дыхания. В легких нет мышц, которые бы участвовали в процессе вдоха и выдоха. Расширение и спадение альвеол осуществляются со стороны легких пассивно, в результате уменьшения или увеличения объема грудной полости и изменения в ней давления.

Грудная полость и отрицательное давление. Под грудной полостью обычно понимают пространство, ограниченное реберной клеткой и диафрагмой. Это пространство заполнено органами (легкие, трахея, сердце, крупные кровеносные сосуды, лимфоузлы, грудная часть пищевода) и полости по существу нет. Поэтому более точное другое определение: грудная полость — это узкая капиллярная щель между двумя листками серозной оболочки — плевры: висцеральной и париетальной.

Висцеральная плевра покрывает органы, расположенные в грудной полости, а париетальная — реберную клетку. Между этими листками плевры имеется серозная жидкость, предохраняющая органы от трения. Ширина межплевральной щели 5...10 мкм. Полость же может образоваться при патологии, когда объем межплевральной щели значительно увеличивается за счет скопления в ней экссудата, крови или воздуха.

Плевра не участвует в газообмене. Она обладает хорошей всасывательной способностью. Через плевру всасывается избыток серозной жидкости, которая образуется постоянно. Плевра, особенно париетальная, снабжена болевыми рецепторами, сама

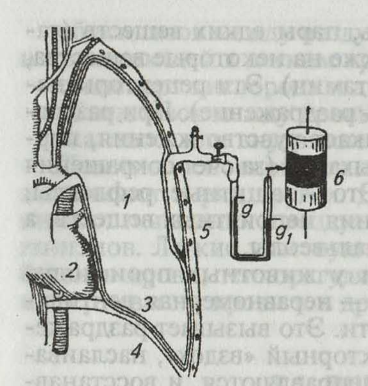


Рис. 7.1. Измерение отрицательного давления в грудной полости:

1 — легкие; *2* — сердце; *3* — плевра; *4* — диафрагма; *5* — игла; *6* — кимограф; $g - g_1$ — уровни ртути, показывающие отрицательное давление в грудной полости

же легочная ткань болевых рецепторов не имеет.

Если в плевральную полость ввести инъекционную иглу, соединенную трубкой с манометром (рис. 7.1.), то окажется, что давление в ней ниже атмосферного и колеблется в соответствии с дыхательными движениями — вдохом и выдохом. Давление ниже атмосферного в физиологии принято называть отрицательным, а величина атмосферного давления в данный момент времени принимается за ноль.

Когда и каким образом создается в плевральной полости отрицательное давление? Это происходит при первом вдохе новорожденного. У плода размер легких соответствует размеру грудной клетки. Газообмен в легких не происходит, плод обменивается газами с кровью матери через плаценту. Поэтому у плода грудная клетка уплощенная, ребра опущены, альвеолы спавшиеся, голосовая щель закрыта. Однако уже в период внутриутробного развития идет структурная и функциональная подготовка дыхательной системы к самостоятельному дыханию. У плода редкие и неритмичные дыхательные движения, но околоплодные воды не попадают в легкие из-за закрытой голосовой щели. Эти движения улучшают циркуляцию крови в легких и подготавливают функциональные связи между нервными и мышечными элементами, принимающими участие во внешнем дыхании сразу после рождения.

В момент родов и особенно сразу после пережатия пуповины у плода возникают гипоксия (низкое содержание кислорода в тканях) и гиперкапния (высокая концентрация диоксида углерода в крови), что главным образом и стимулирует первый вдох и первый крик. Одновременно этому способствуют также ацидоз плода, резкая смена окружающей температуры и повышенная чувствительность дыхательного центра к диоксиду углерода.

Во время первого вдоха сокращается диафрагма, поднимаются ребра, давление в грудной полости снижается и воздух засасывается в легкие, расправляя альвеолы и заполняя их. В этот момент происходит очень важный процесс: если у плода ребро фиксировано только в одной точке (головка ребра — у тела позвонка), то во время первого вдоха ребро получает вторую точку фиксации на всю последующую жизнь: бугорок ребра — у поперечно-реберного отростка позвонка. Поэтому при выдохе, последовавшем за пер-

вым вдохом, ребра уже не возвращаются в исходное положение, а занимают новую позицию — среднюю между начальным положением у плода и имевшим место во время вдоха. В результате объем грудной полости во время выдоха становится больше, чем был до начала самостоятельного дыхания, а давление в ней остается ниже атмосферного. Так, впервые в жизни в грудной полости создается отрицательное давление и сохраняется при вдохе и выдохе.

В первые дни и месяцы после рождения разница между атмосферным давлением и давлением в грудной полости стабилизируется и немного увеличивается. Этому способствует неравномерный рост скелета и внутренних органов (кости растут быстрее), а также эластичность легочной ткани и наличие жидкой фосфолипидной пленки — сурфактанта — на внутренней поверхности альвеол.

Эластические волокна в легочной ткани растягиваются при вдохе вследствие того, что атмосферное давление, действующее на внутреннюю поверхность альвеол через воздухоносные пути, выше, чем давление в плевральной полости, действующее на наружную поверхность легких. Растянутые вследствие разницы давления эластические элементы стремятся сократиться и сжать легкие. Сила, с которой легкие стремятся сжаться, называется *эластической тягой легких*. Ее можно измерить манометром, введя иглу в межплевральную щель, в конце полного глубокого выдоха. Она составляет 1,5...3 мм рт. ст. Давление в плевральной полости можно измерить в грудной части пищевода через носо-пищеводный зонд. Оказалось, что эти значения одинаковы.

Внутренняя поверхность альвеол выстлана веществом, имеющим низкое поверхностное натяжение, — сурфактантом (англ. surface activiti — поверхностная активность). Сурфактант содержит 85 % фосфолипидов, а также небольшое количество белков и углеводов. Толщина слоя сурфактанта 10...20 мкм. Синтез сурфактанта осуществляется пневмоцитами II порядка из веществ, поступающих с кровью. Образование сурфактанта усиливается при раздражении парасимпатических нервов и уменьшается при раздражении симпатических. Значение сурфактанта велико. Во-первых, благодаря ему снижается поверхностное натяжение альвеол и тем самым облегчается их растяжение при вдохе и предупреждается слипание (спадение) при выдохе. Во-вторых, обмен газов через альвеолярную стенку возможен только после растворения их в сурфактанте. Вдыхаемые смолы, едкие газы снижают выработку сурфактанта, что приводит к нарушению динамики дыхания и газообмена.

Итак, при первом вдохе новорожденного возникает отрицательное давление в грудной (межплевральной) полости, вследствие чего легкие расправляются и заполняются воздухом, занимая весь свободный объем грудной клетки. Очень важно, что и при выдохе легкие не вытесняют весь воздух и остаются на-

полненными им, так как отрицательное давление в плевральной полости сохраняется и при выдохе.

Легкие заполнены воздухом и при вдохе, и при выдохе. Вскрыв грудную клетку у животного, не повредив плевру, через тонкую, прозрачную плевральную оболочку хорошо видно, что легкие вплотную прилегают к реберной клетке и при вдохе, и при выдохе. Если же вскрыть париетальный листок плевры, то легкие сжимаются вследствие эластичности примерно на 2/3 своего объема и не расправляются при вдохе. Это явление названо пневмотораксом — попадание воздуха в грудную полость. Давление на наружную и внутреннюю поверхность альвеол оказывается одинаковым, равным атмосферному, и альвеолы уже не могут растягиваться и заполняться воздухом во время вдоха. При операциях на вскрытой грудной клетке пациент не может самостоятельно дышать и его переводят на искусственное дыхание. После операции герметичность грудной полости восстанавливают, бóльшую часть находящегося в ней воздуха отсасывают, а оставшийся постепенно всасывается плеврой в кровь и удаляется с выдыхаемым воздухом.

Пневмоторакс может быть не только наружным — при вскрытии грудной клетки или проникающем ранении, но и внутренним — при разрыве альвеолярных стенок и перегородок вблизи висцерального листка плевры. Иногда у животных встречаются врожденные или приобретенные «буллы» — пузыри, образовавшиеся из нескольких десятков или сотен слившихся альвеол. Стенки таких пузырьков истончаются и при сильном вдохе могут разорваться. В этом случае воздух при каждом вдохе через воздухоносные пути поступает в плевральную полость.

Механизм вдоха. Вдох (лат. inspiracio — инспирация) начинается с сокращения вдыхательных, или инспираторных, мышц, в результате чего объем грудной полости увеличивается в трех направлениях — спереди назад, сверху вниз и в стороны. Увеличение объема грудной полости ведет к снижению в ней давления, засасыванию воздуха из внешней среды и растяжению альвеол.

Увеличение объема грудной полости спереди назад у животных достигается за счет сокращения диафрагмы. При этом сухожильный центр остается на том же месте, что и при выдохе, а сокращающиеся мышечные участки диафрагмы делают ее конусовидной, она сдавливает и немного оттесняет назад органы брюшной полости (рис. 7.2). У старых животных сухожильный центр диафрагмы часто срастается с перикардом.

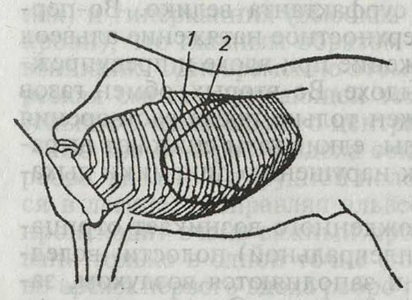


Рис. 7.2. Положение диафрагмы в фазу выдоха (*1*) и вдоха (*2*)

В поперечном направлении — в стороны — грудная полость увеличивается за счет сокращения наружных межреберных и межхрящевых мышц. В результате ребра приподнимаются, а грудная кость немного опускается (у человека она выдается вперед). Вследствие изменения положения грудной кости объем грудной клетки увеличивается сверху вниз.

Диафрагма, наружные межреберные и межхрящевые мышцы обеспечивают спокойное неглубокое дыхание в состоянии физиологического покоя. При усиленном дыхании участвуют вспомогательные инспираторные мышцы — подниматели ребер, дорсальный зубчатый вдыхатель и др. При их сокращении вместимость грудной полости увеличивается в большей степени, это повышает объем вдыхаемого воздуха и улучшает газообмен в легких.

Механизм выдоха (лат. expiratio — выдыхание). Для спокойного выдоха достаточно расслабления инспираторных мышц. Тогда диафрагма, ребра, грудная кость, органы брюшной полости возвращаются в исходное положение, объем грудной полости уменьшается и воздух вследствие эластичности легких частично из них вытесняется. В форсированном выдохе участвуют дополнительные экспираторные мышцы-выдыхатели: внутренние межреберные, дорсальный зубчатый выдыхатель, прямые и поперечные грудные, мышцы живота. При их сокращении еще больше уменьшается размер грудной полости.

Давление в плевральной полости при вдохе и выдохе изменяется следующим образом (рис. 7.3). При спокойном дыхании на высоте вдоха давление в плевральной полости на 30 мм рт. ст. ниже атмосферного, при усиленном вдохе — на 60. Очень сильно снижается давление во время зевоты, перед кашлем, чиханием. Перед рвотой и отрыгиванием корма наблюдается «холостой вдох» — вдох при закрытой гортани, когда воздух в легкие не попадает, и тогда давление в плевральной полости оказывается еще более отрицательным — до 64...70 мм рт. ст.

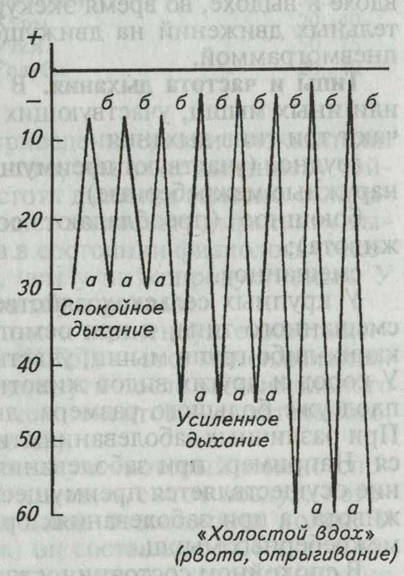


Рис. 7.3. Изменение давления в грудной полости при дыхании:
а — вдох; *б* — выдох

При спокойном выдохе давление в плевральной полости повышается по сравнению с фазой вдоха, но остается ниже атмосферного на 5...8 мм рт. ст. При усиленном, глубоком, полном вы-

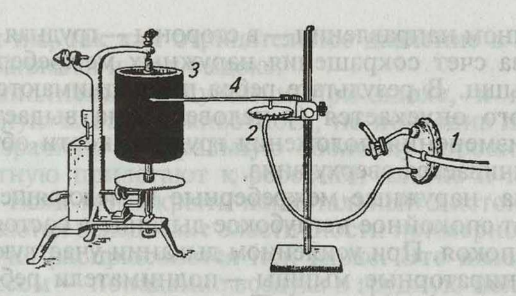


Рис. 7.4. Прибор для регистрации дыхательных движений:

1 — пневмограф; *2* — капсула Марея; *3* — кимограф; *4* — рычажок с писчиком

дохе оно все равно отрицательное, на 1...3 мм рт. ст. ниже атмосферного, что обусловлено эластической тягой легких.

Дыхательные движения можно зарегистрировать (записать) с помощью пневмографа — резиновой капсулы, прикладываемой к грудной клетке животного (рис. 7.4). Полость капсулы сообщается резиновой трубкой с капсулой Марея, рычажок которой поднимается и опускается при колебаниях давления в пневмографе при вдохе и выдохе, во время экскурсий грудной стенки. Запись дыхательных движений на движущейся ленте кимографа называется пневмограммой.

Типы и частота дыхания. В зависимости от преобладания тех или иных мышц, участвующих в дыхательных движениях, различают три типа дыхания:

грудное (участвуют преимущественно мышцы грудного пояса и наружные межреберные);

брюшное (преобладают сокращения диафрагмы и мышц живота);

смешанное.

У крупных сельскохозяйственных животных обычно дыхание смешанного типа, и при осмотре трудно выделить преобладание каких-либо групп мышц, участвующих в дыхательных движениях. У коров и других видов животных во время беременности, когда плод уже большого размера, дыхание становится грудного типа. При различных заболеваниях тип дыхания также может изменяться. Например, при заболеваниях органов грудной полости дыхание осуществляется преимущественно за счет диафрагмы и мышц живота, а при заболеваниях органов брюшной полости — за счет межреберных мышц.

В спокойном состоянии у животных дыхание ритмичное, дыхательные зубцы одинаковы по амплитуде. Однако при малейших отклонениях в состоянии животного рисунок дыхания (паттерн) быстро изменяется. Так, при мышечной работе, при волнении, в

жаркую погоду дыхание учащается иногда в 4—5 раз. Во время сна дыхание замедляется и может быть менее ритмичным. У некоторых животных (например, у енотовидных собак) при испуге дыхание становится незаметным — оно резко урежается и ослабляется, вплоть до остановки. Изменяется паттерн дыхания во время еды, принюхивания, подачи голоса.

Под частотой дыхания понимают количество дыхательных циклов (вдох-выдох) в 1 мин. Частота дыхания зависит от вида животных, возраста и является важным клиническим показателем состояния дыхательной системы (табл. 7.1).

7.1. Частота дыхательных движений в 1 мин

Вид животного	Число дыханий	Вид животного	Число дыханий
Лошади:		Собаки:	
жеребята	14...15	молодые	20...22
взрослые	9...12	взрослые	14...18
Крупный рогатый скот:		Кошки	10...25
взрослые	10...30	Северный олень	8...16
телята	37...56	Верблюд	5...12
телки	27...30	Морские свинки	100...150
Мелкий рогатый скот:		Мыши	До 200
ягнята	15...18	Кролики	50...60
овцы	8...20	Куры	20...40
козлята	12...20	Утки	50...75
козы	9...18	Голуби	20...40
Свиньи	8...18		

Следует учесть, что в таблице приведены средние показатели. Однако чем ниже масса тела животного, тем чаще дыхание: у тойтерьера и у кавказской овчарки частота дыхания заметно отличается. Продуктивность животных влияет на частоту дыхания: у высокопродуктивных молочных коров в состоянии физиологического покоя дыхание в 1,5 раза чаще, чем у низкопродуктивных. У молодых животных дыхание чаще, чем у взрослых.

Легочные объемы. Различают общую и жизненную емкость легких. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — это максимальный объем воздуха, который можно выдохнуть после максимального вдоха. ЖЕЛ складывается из трех компонентов — дыхательного, резервного и дополнительного (рис. 7.5).

Дыхательный объем — это объем воздуха, который можно спокойно, без усилия вдохнуть и выдохнуть, т. е. тот воздух, который выдыхается после спокойного вдоха в состоянии покоя. У крупных животных (лошадь, корова) он составляет 5...6 л, у человека — до 0,5 л. *Резервный объем* — это воздух, который можно максимально выдохнуть после спокойного выдоха (например, при чихании). *Дополнительный объем* — это воздух, который можно дополнительно вдохнуть после спокойного вдоха (например, при

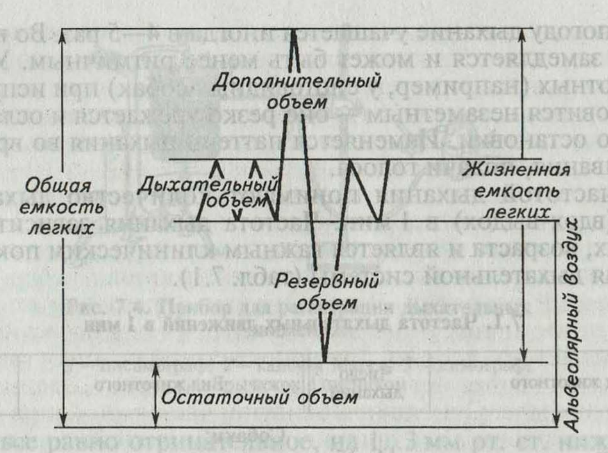


Рис. 7.5. Жизненная и общая емкость легких

глубоком вздохе, перед чиханием). Объемы резервного и дополнительного воздуха примерно одинаковы: у крупных животных по 10...12 л, у человека по 1,5...3 л.

У мужских особей ЖЕЛ больше, чем у женских. У высокопродуктивных коров и спортивных лошадей она больше, чем у низкопродуктивных или нетренированных. Все перенесенные заболевания органов дыхания, а также частое вдыхание пыли, табачного дыма, смол, ядовитых газов снижают ЖЕЛ и адаптационные возможности дыхательного аппарата.

После полного, максимально глубокого выдоха в легких остается еще часть воздуха, которая не выдыхается, — о с т а т о ч н а я п о р ц и я воздуха. У крупных животных объем остаточного воздуха около 10 л, у человека 1 л. Остаточный воздух не входит в жизненную емкость легких. Сумма ЖЕЛ и остаточного воздуха составляет *общую емкость легких*.

Почему остаточный воздух невозможно выдохнуть? Во-первых, из-за отрицательного давления в грудной полости при выдохе, вследствие чего на внутреннюю поверхность альвеол действует более высокое давление, чем на наружную, и альвеолы постоянно растянуты воздухом. Во-вторых, часть бронхиол закрывается и спадает раньше альвеол, поэтому воздух попадает как бы в воздушные «ловушки». В-третьих, спадению альвеол при выдохе препятствует сурфактант легких.

Сумма остаточного и резервного воздуха называется *функциональной остаточной емкостью* или альвеолярным воздухом.

Вентиляция легких. Вентиляция легких — это обновление газового состава альвеолярного воздуха. Ее характеризует минутный объем, который зависит от глубины и частоты дыхания. Так, если

у лошади в состоянии покоя дыхательный объем составляет 5 л, а частота дыхания — 8 дыхательных движений в 1 мин, то минутный объем дыхания будет равен $5 \times 8 = 40$ л.

С учетом того, что 30 % вдыхаемого воздуха остается в воздухоносных путях, при каждом вдохе это составит 1,5 л, а за 1 мин $1,5 \times 8 = 12$ л, то, следовательно, до альвеол дойдет $40 - 12 = 28$ л. Эта величина называется *альвеолярной вентиляцией*, она равна объему воздуха, проходящего через альвеолы легких за 1 мин. Альвеолярная вентиляция может возрастать за счет увеличения дыхательного объема или за счет учащения дыхания.

У лошадей во время бега минутный объем легких достигает 400...500 л, что примерно в 10 раз больше, чем в состоянии покоя. При этом частота дыхания при напряженной работе у тренированных лошадей возрастает в 1,5...2 раза, а у нетренированных — значительно больше. Однако при большой частоте дыхание становится поверхностным, а вентиляция легких может даже уменьшиться. Наиболее эффективно вентилируются легкие при значительном углублении и небольшом учащении дыхания.

Отношение объема вдыхаемого воздуха к альвеолярному называется *коэффициентом альвеолярной вентиляции.* При этом следует учитывать, что 30 % воздуха остается в воздухоносных путях. Например, у лошади из 5 л вдыхаемого воздуха до альвеол доходит 70 %, или 3,5 л; сумма резервного и остаточного воздуха — около 20 л. Следовательно, коэффициент альвеолярной вентиляции равен 3,5 : 20 или 1 : 6. Это значит, что при каждом спокойном вдохе вентилируется 1/6 альвеол.

Во время дыхания отдельные участки легких вентилируются неодинаково, особенно у старых животных. Некоторые альвеолы вентилируются, т. е. через них проходит воздух при вдохе и выдохе, но не омываются кровью из-за спазма кровеносных сосудов, поэтому газообмен между кровью и альвеолярным воздухом в них не происходит. Часть альвеол перфузируется кровью, но не вентилируется, в них также газообмен не совершается. И наконец, некоторые альвеолы выключены из кровотока и не вентилируются. В области верхушек легких альвеолы вентилируются менее эффективно, чем вблизи диафрагмы, и слабее перфузируются кровью. Возможно поэтому в этих отделах легких чаще локализуются патологические процессы.

7.2. ГАЗООБМЕН В ЛЕГКИХ

В обычных условиях состав атмосферного воздуха относительно постоянен. В сухом воздухе содержится 20,93 % кислорода, 0,03 — диоксида углерода, 79,04 % азота и инертных газов. В промышленных городах, крупных животноводческих помещениях состав воздуха может изменяться: в нем увеличивается концентрация диоксида углерода, появляются вредные примеси.

В выдыхаемом воздухе меньше кислорода (до 16 %) и больше диоксида углерода (до 4,5 %), а содержание азота немного больше, чем в атмосферном (79,5 %). Это не означает, что азот участвует в газообмене. Дело в том, что объем выдыхаемого воздуха несколько меньше, чем вдыхаемого. Часть кислорода в организме, превращаясь в воду, удаляется с мочой, калом и потом, а тот же самый объем азота, попавший в легкие, распределяется в меньшем объеме воздуха.

Если выдыхаемый воздух разделить на порции, то окажется, что их состав будет изменяться от первой порции к последней. Первые порции выдыхаемого воздуха будут похожи на атмосферный, это воздух из воздухоносных путей, где не совершается газообмен. В последующих порциях постепенно уменьшается содержание кислорода и увеличивается диоксида углерода. Последние же порции уже содержат 14 % кислорода, 5,5 — углекислого газа, 80,5 % азота и инертных газов. Состав выдыхаемого воздуха подобен альвеолярному.

Альвеолярный воздух является как бы внутренней газовой средой организма, и от его состава зависит газообмен между альвеолами легких и кровью. В состоянии покоя состав альвеолярного воздуха мало зависит от фазы дыхания, поэтому газообмен между альвеолярным воздухом и кровью совершается непрерывно — и при вдохе, и при выдохе. Это обстоятельство играет большую роль в механизмах регуляции внешнего дыхания. Собственно говоря, значение внешнего дыхания и заключается в поддержании постоянного газового состава альвеолярного воздуха, что составляет основу постоянного содержания кислорода и диоксида углерода в артериальной крови. Изменения в содержании газов в артериальной крови имеют ключевое значение в регуляции внешнего дыхания.

Состав альвеолярного воздуха зависит только от существенных изменений дыхательных движений. Так, при задержке дыхания (апноэ) или удушении (асфиксия) в альвеолярном воздухе накапливается диоксид углерода и уменьшается содержание кислорода, а при одышке (гиперпноэ, гипервентиляция легких), напротив, уровень кислорода увеличивается, а диоксида углерода уменьшается. И в том и в другом случае изменения в частоте или глубине дыхания сказываются на газовом составе крови.

В легочные капилляры поступает венозная кровь из сосудов малого круга кровообращения. По сосудам большого круга кровообращения (бронхиальная артерия) артериальная кровь поступает для питания легочной ткани. Из альвеолярного воздуха кислород переходит в венозную кровь, а диоксид углерода — из венозной крови в альвеолярный воздух. Кислород из альвеолярного воздуха сначала растворяется в сурфактанте, затем диффундирует через эндотелиальные клетки альвеол, две основные мембраны, альвеолярную и сосудистую, и через эндотелиальные клетки крове-

носных капилляров поступает в кровь. Диоксид углерода движется в противоположном направлении. Площадь соприкосновения легочных капилляров со стенкой альвеол велика. Так, у овец общая поверхность альвеол, где происходит газообмен, в 100 раз и более превышает поверхность тела.

Газообмен между альвеолярным воздухом и кровью происходит по физическим законам осмоса и диффузии, т. е. газы переходят через полупроницаемые мембраны из области более высокого давления в область более низкого давления. Активный транспорт газов через мембраны не обнаружен.

Давление одного газа в смеси газов называется парциальным. Оно зависит от общего давления и концентрации данного газа и показывает, какая часть давления приходится на тот или иной газ. Например, если при атмосферном давлении 760 мм рт. ст. содержание кислорода составляет 20,9 %, то парциальное давление кислорода будет равно 158,9 мм рт. ст., а парциальное давление диоксида углерода, если его содержится 0,03 %, — 0,22 мм рт. ст. При более высоком атмосферном давлении парциальное давление кислорода и диоксида углерода повышается, а в высокогорных местностях — понижается.

Парциальное давление газов в альвеолярном воздухе ниже, чем в атмосферном, из-за того, что в альвеолах присутствуют водяные пары. В среднем давление водяных паров при нормальной температуре тела около 47 мм рт. ст., поэтому на долю других газов приходится меньшее давление. Так, если атмосферное давление 760 мм рт. ст., то давление в альвеолах будет на 47 мм меньше, т. е. составит 713 мм рт. ст. Тогда парциальное давление кислорода будет равно 100 мм рт. ст., углекислого газа — 40, а азота вместе с инертными газами — 573 мм рт. ст.

В крови растворенные газы создают парциальное давление, или напряжение (для воздушной смеси обычно используют понятие «парциальное давление», а для жидкостей — «напряжение газов»). Оно зависит от общего давления крови и содержания в ней данного газа.

Венозная кровь, поступающая в легкие, содержит 12 об.% кислорода (т. е. 12 мл кислорода в 100 мл крови), 55...58 — диоксида углерода и около 1 об.% азота. При том уровне гидростатического давления крови, которое имеется в капиллярах, примыкающих к альвеолам, напряжение кислорода составляет 40 мм рт. ст., а диоксида углерода — 46 мм рт. ст. Таким образом, между альвеолярным воздухом и венозной кровью создаются условия, при которых кислород из альвеол под давлением 100 мм рт. ст. диффундирует в кровь, где его давление 40 мм рт. ст. (рис. 7.6). Одновременно диоксид углерода из крови под давлением 46 мм рт. ст. диффундирует в альвеолярный воздух, где его давление 40 мм рт. ст. Каждый газ перемещается из одной области в другую только под воздействием собственного давления, независимо один от другого, как бы в пустоту.

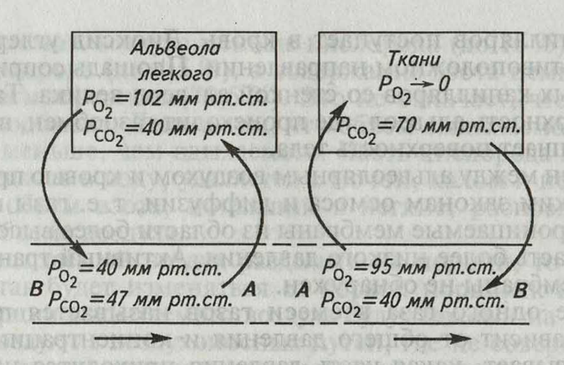


Рис. 7.6. Обмен газов между альвеолярным воздухом, кровью и тканями:

А — артериальная кровь; *В* — венозная кровь; *стрелки* показывают направление тока крови

Большое значение в газообмене имеет процесс растворения газов в крови. Коэффициент растворимости кислорода при температуре тела составляет 0,022, диоксида углерода — 0,5116, а азота — 0,011. Поскольку азот и инертные газы при обычных колебаниях атмосферного давления в крови не растворяются, то, несмотря на высокое парциальное давление, они не попадают в кровь.

Растворимость газов в крови увеличивается при повышении барометрического давления. Поэтому для лучшей насыщаемости крови кислородом за счет увеличения растворения его в плазме крови пациента помещают в камеру, где создается повышенное давление воздуха. Такой метод лечения называется *гипербарической оксигенацией*. Однако при этом азот также может растворяться в крови.

Аналогичная ситуация создается при глубоководных погружениях. Опасность заключается в том, что при быстром снижении атмосферного давления до нормального уровня азот из растворенного состояния переходит в газообразное и кровь «вскипает» пузырьками азота, что может привести к тяжелой патологии. Поэтому при поднятии водолаза с глубины на поверхность и при выведении пациента из барометрической камеры необходимо давление снижать постепенно. Тогда и азот постепенно выводится из крови, не превращаясь в пузырьки.

7.3. ТРАНСПОРТ ГАЗОВ КРОВЬЮ, ГАЗООБМЕН В ТКАНЯХ

Транспорт кислорода кровью. Кислород транспортируется кровью в двух формах — в растворенном виде и в соединении с гемоглобином. В плазме артериальной крови содержится очень небольшое количество физически растворенного кислорода, всего

0,3 об.%, т. е. 0,3 мл кислорода в 100 мл крови. Основная же часть кислорода вступает в непрочное соединение с гемоглобином эритроцитов, образуя оксигемоглобин. Насыщение крови кислородом называется *оксигенацией* или артериализацией крови. Кровь, оттекающая от легких по легочным венам, имеет такой же газовый состав, что и артериальная кровь в большом круге кровообращения.

Количество кислорода, находящееся в 100 мл крови при условии полного перехода гемоглобина в оксигемоглобин, называется *кислородной емкостью* крови. Эта величина помимо парциального давления кислорода зависит от содержания гемоглобина в крови. Известно, что 1 г гемоглобина может в среднем связать 1,34 мл кислорода. Следовательно, зная уровень содержания в крови гемоглобина, можно вычислить кислородную емкость крови. Так, у лошадей при содержании гемоглобина в крови около 14 г/100 мл кислородная емкость крови составляет (1,34 · 14) около 19 об.%, у крупного рогатого скота при уровне гемоглобина 10...12 г/100 мл — около 13...16 об.%. Пересчитав содержание кислорода в общем объеме крови, оказывается, что его запаса хватит лишь на 3...4 мин при условии, если он не будет поступать из воздуха.

На уровне моря при соответственных колебаниях атмосферного давления и парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе гемоглобин практически полностью насыщается кислородом. В условиях высокогорья, где атмосферное давление низкое, снижается парциальное давление кислорода и уменьшается кислородная емкость крови. На содержание кислорода в крови также влияет температура крови: с повышением температуры тела снижается кислородная насыщенность крови. Высокое содержание в крови водородных ионов и диоксида углерода способствует отщеплению кислорода от оксигемоглобина при прохождении крови через капилляры большого круга кровообращения.

Обмен газов между кровью и тканями совершается так же, как и обмен газов между кровью и альвеолярным воздухом — по законам диффузии и осмоса. Поступающая сюда артериальная кровь насыщена кислородом, его напряжение составляет 100 мм рт. ст. В тканевой жидкости напряжение кислорода составляет 20...37 мм рт. ст., а в клетках, которые потребляют кислород, его уровень падает до 0. Поэтому оксигемоглобин отщепляет кислород, который переходит сначала в тканевую жидкость, а затем в клетки тканей.

В процессе тканевого дыхания из клеток выделяется диоксид углерода. Он сначала растворяется в тканевой жидкости и создает там напряжение около 60...70 мм рт. ст., что выше, чем в крови (40 мм рт. ст.). Градиент напряжения кислорода в тканевой жидкости и крови является причиной диффузии диоксида углерода из тканевой жидкости в кровь.

Транспорт диоксида углерода кровью. Диоксид углерода транспортируется в трех формах: в растворенном виде, в соединении с гемоглобином (карбогемоглобин) и в виде бикарбонатов.

Поступающий из тканей диоксид углерода незначительно растворяется в плазме крови — до 2,5 об.%; его растворимость немного выше, чем у кислорода. Из плазмы диоксид углерода проникает в эритроциты и вытесняет из оксигемоглобина кислород. Оксигемоглобин превращается в восстановленнный, или редуцированный, гемоглобин. Присутствующий в эритроцитах фермент карбоангидраза ускоряет соединение диоксида углерода с водой и образование угольной кислоты — H_2CO_3. Эта кислота нестойкая, она диссоциирует на H^+ и HCO_3^-.

Поскольку мембрана эритроцита непроницаема для H^+, он остается в эритроцитах, а HCO_3^- переходит в плазму крови, где превращается в бикарбонат натрия ($NaHCO_3$). Часть диоксида углерода в эритроцитах соединяется с гемоглобином, образуя карбогемоглобин, а с катионами калия — бикарбонат калия ($KHCO_3$).

В легочных альвеолах, где парциальное давление диоксида углерода ниже, чем в венозной крови, растворенный и освободившийся при диссоциации карбогемоглобина диоксид углерода диффундирует в альвеолярный воздух. Одновременно кислород переходит в кровь и связывается с редуцированным гемоглобином, образуя оксигемоглобин. Оксигемоглобин, являясь более сильной кислотой, чем угольная, вытесняет угольную кислоту из бикарбонатов ионы калия. Угольная кислота расщепляется до CO_2 и H_2O при участии карбоангидразы. Диоксид углерода переходит из эритроцитов в плазму крови и затем в альвеолярный воздух (см. рис. 7.6).

Несмотря на то что основная часть диоксида углерода присутствует в плазме крови в форме бикарбоната натрия, в альвеолярный воздух выделяется преимущественно диоксид углерода не из плазмы крови, а из эритроцитов. Дело в том, что только в эритроцитах имеется карбоангидраза, расщепляющая угольную кислоту. В плазме крови карбоангидразы нет, поэтому бикарбонаты разрушаются очень медленно и диоксид углерода не успевает выйти в альвеолярный воздух (по легочным капиллярам кровь проходит менее чем за 1 с). Таким образом, диоксид углерода находится в крови в трех формах: растворенной, в виде карбогемоглобина, бикарбонатов, но через легкие удаляется только в одной форме — CO_2.

Не весь кислород из артериальной крови поступает в ткани, часть его переходит в венозную кровь. Отношение объема кислорода, поглощенного тканями, к содержанию его в артериальной крови называется *коэффициентом утилизации кислорода*. В условиях физиологического покоя он составляет около 40 %. При более высоком уровне метаболизма коэффициент утилизации кислорода увеличивается и уровень его в венозной крови падает.

Проходя через легкие, не весь диоксид углерода поступает в альвеолярный воздух, часть его остается в крови и переходит в арте-

риальную кровь. Таким образом, если в венозной крови содержится 58 об.% диоксида углерода, то в артериальной крови — 52 об.%. Наличие определенного уровня кислорода и особенно диоксида углерода в артериальной крови имеет огромное значение в процессах регуляции внешнего дыхания.

Тканевое (внутриклеточное) дыхание. Тканевое дыхание — это процесс биологического окисления в клетках и тканях организма.

Биологическое окисление происходит в митохондриях. Внутреннее пространство митохондрий окружено двумя мембранами — наружной и внутренней. На внутренней мембране, имеющей складчатое строение, сосредоточено большое количество ферментов. Поступающий в клетку кислород затрачивается на окисление жиров, углеводов и белков. При этом освобождается энергия в наиболее доступной для клеток форме, прежде всего в форме АТФ — аденозинтрифосфорной кислоты. Ведущее значение в окислительных процессах имеют реакции дегидрирования (отдача водорода).

Синтез АТФ осуществляется при миграции электронов от субстрата к кислороду через цепь дыхательных ферментов (флавиновые ферменты, цитохромы и др.) Освобождающаяся энергия накапливается в форме макроэргических соединений (например, АТФ), а конечными продуктами реакций становятся вода и диоксид углерода.

Наряду с окислительным фосфорилированием кислород может использоваться в некоторых тканях по типу непосредственного внедрения в окисляемое вещество. Такое окисление называется микросомальным, ибо происходит в микросомах — везикулах, образованных мембранами эндоплазматического ретикулума клетки.

Ткани и органы имеют разную потребность в кислороде: интенсивнее поглощают кислород из крови головной мозг, особенно кора больших полушарий, печень, сердце, почки. Меньше потребляют кислорода в состоянии покоя клетки крови, скелетные мышцы, селезенка. При нагрузке потребление кислорода возрастает. Например, при тяжелой мышечной работе скелетные мышцы потребляют больше кислорода в 40 раз, сердечная мышца — в 4 раза (в расчете на 1г ткани).

Даже в пределах одного органа потребление кислорода может резко отличаться. Например, в корковой части почек оно интенсивнее, чем в мозговой части, в 20 раз. Это зависит от строения ткани, плотности распределения в ней кровеносных капилляров, регуляции кровотока, коэффициента утилизации кислорода и ряда других факторов. Следует помнить, что чем больше клетки будут потреблять кислорода, тем больше образуется продуктов обмена — диоксида углерода и воды.

7.4. РЕГУЛЯЦИЯ ДЫХАНИЯ

Главная биологическая функция дыхания — это обеспечение газообмена в тканях. Именно ради тканевого дыхания в процессе эволюции возникли и совершенствовались системы кровообращения и внешнего дыхания. Доставка тканям кислорода, выведение водородных ионов и диоксида углерода должны точно соответствовать потребностям тканей и организма в определенный период их жизнедеятельности. В реализации этих процессов, их динамического равновесия участвуют сложные механизмы, включающие регуляцию газового состава крови, регионального кровообращения и трофику тканей. В данной главе мы рассмотрим, каким образом организм поддерживает определенное содержание кислорода и диоксида углерода в крови, т. е. каким образом регулируются дыхательные циклы, глубина и частота дыхания.

Внешнее дыхание регулируется нейрогуморальными механизмами. Еще в 1885 г. русский физиолог Н. А. Миславский обнаружил в продолговатом мозге дыхательный центр и доказал наличие в нем двух отделов — центр вдоха и центр выдоха. Центробежными (эфферентными) путями дыхательный центр связан с эффекторами — дыхательными мышцами. Афферентные, или сенсорные, или центростремительные, импульсы поступают в дыхательный центр от различных экстеро- и интерорецепторов, а также от вышележащих отделов головного мозга. Таким образом, в виде довольно упрощенной общей схемы можно представить типичную рефлекторную дугу, состоящую из рецепторов, афферентных путей, нервного центра, эфферентных путей и эффекторов — дыхательных мышц.

Дыхательный центр. Дыхательный центр — это совокупность нейронов, расположенных во всех отделах ЦНС и принимающих то или иное участие в регуляции дыхания. Главная часть, или как принято говорить, «ядро» дыхательного центра, находится, как доказал экспериментально Миславский, в продолговатом мозге, в области ретикулярной формации на дне четвертого мозгового желудочка. Без этого отдела дыхание невозможно, повреждение продолговатого мозга приводит неминуемо к смерти из-за остановки дыхания.

Четкий морфологический раздел между центрами вдоха и выдоха в продолговатом мозге отсутствует, но существует распределение функций между нейронами: одни нейроны — инспираторные — генерируют потенциалы действия, возбуждающие инспираторные мышцы, другие — экспираторные — возбуждают выдыхательные мышцы.

В инспираторных нейронах электрическая активность включается быстро, постепенно нарастает частота импульсации (до 70...100 импульсов в 1 с) и резко падает к концу вдоха. Эта импульсация приводит к сокращению диафрагмы,

межреберных и других инспираторных мышц. «Выключение» инспираторных нейронов приводит к расслаблению инспираторных мышц и выдоху. Активность экспираторных нейронов при нормальном спокойном дыхании имеет меньшее значение. Но при усиленном дыхании, особенно при форсированном выдохе, экспираторные нейроны определяют сокращение выдыхательных мышц.

Бульбарный отдел дыхательного центра головного мозга обладает автоматией. Эта уникальная особенность дыхательного центра заключается в том, что его нейроны могут спонтанно, т. е. самопроизвольно, без каких-либо внешних воздействий деполяризовываться, или разряжаться. Впервые спонтанные колебания электрической активности дыхательного центра обнаружил И. М. Сеченов. Природа автоматии дыхательного центра до сих пор не выяснена. Вероятно, она зависит от специфики обмена веществ нейронов этой области головного мозга и особой чувствительности инспираторных нейронов к окружающей среде, составу цереброспинальной жидкости. Автоматия дыхательного центра сохраняется после почти полной его деафферентации, т. е. после прекращения воздействий со стороны различных рецепторов.

Благодаря автоматии дыхательный центр продолговатого мозга обеспечивает ритмичные чередования вдоха и выдоха и определяет частоту дыхания в условиях физиологического покоя.

Бульбарный отдел дыхательного центра является самым устойчивым отделом ЦНС к действию наркотических препаратов. Даже при глубоком наркозе, когда рефлекторные реакции отсутствуют, самостоятельное дыхание сохраняется. В арсенале фармакологических препаратов имеются вещества, избирательно повышающие возбудимость дыхательного центра, — лобелин, цититон, воздействующие на дыхательный центр рефлекторно, через рецепторы синокаротидной зоны.

И. П. Павлов говорил, что дыхательный центр, который раньше представляли величиной с булавочную головку, необычайно разросся: он спустился вниз в спинной мозг и поднялся вверх до коры больших полушарий.

Какую же роль играют другие отделы дыхательного центра? В спинном мозге находятся нейроны (мотонейроны), иннервируюшие дыхательные мышцы (рис. 7.7). Возбуждение к ним передается от инспираторных и экспираторных нейронов продолговатого мозга по нисходящим проводящим путям, лежащим в белом веществе спинного мозга. В отличие от бульбарного центра мотонейроны спинного мозга не обладают автоматией. Поэтому после перерезки спинного мозга сразу за продолговатым дыхание останавливается, так как дыхательные мышцы не получают команды к сокращениям. Если же спинной мозг перерезать на уровне 4...5-го шейного позвонка, то самостоятельное

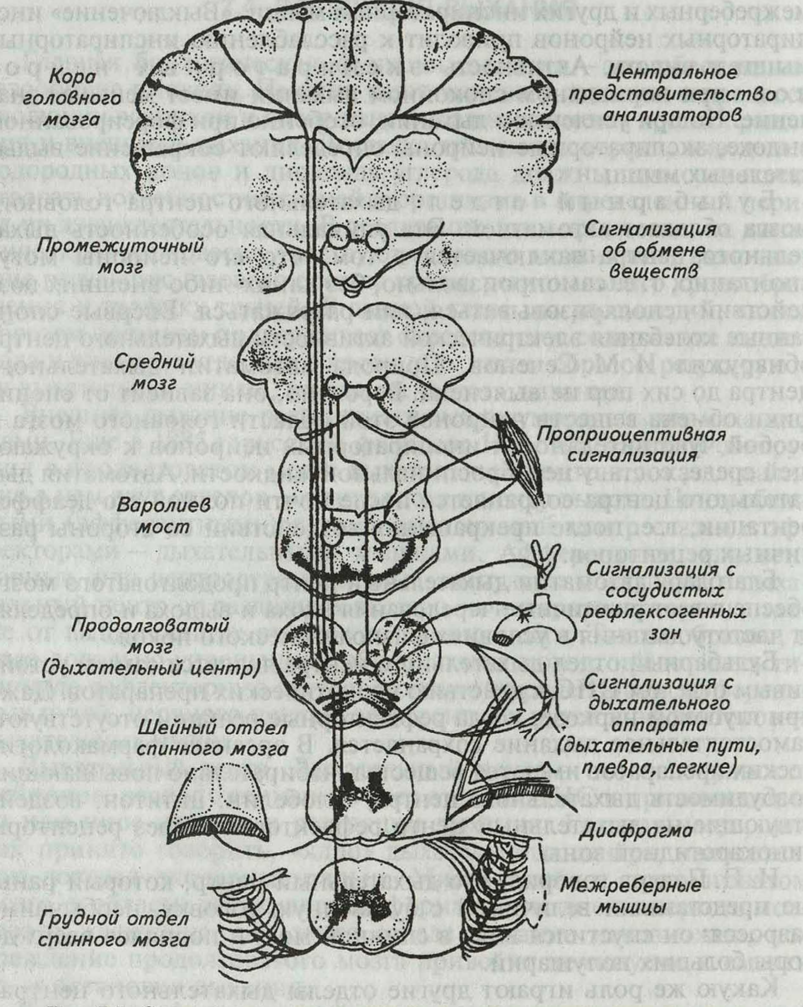


Рис. 7.7. Схема организации центрального аппарата регуляции дыхания

дыхание сохраняется за счет сокращений диафрагмы, потому что центр диафрагмального нерва расположен в 3...5-м шейных сегментах спинного мозга.

Выше продолговатого мозга, прилегая к нему, находится в а - ролиев мост, в котором расположен «пневмотаксический центр». Он не обладает автоматией, но благодаря непрерывной активности обеспечивает периодическую деятельность дыхатель-

ного центра, увеличивает скорость развития инспираторной и экспираторной импульсаций в нейронах продолговатого мозга.

С р е д н и й м о з г имеет большое значение в регуляции тонуса поперечнополосатых мышц. Поэтому при сокращении различных мышц афферентная импульсация от них поступает в средний мозг, который соответственно мышечной нагрузке изменяет характер дыхания. Средний мозг ответствен также за координацию дыхания с актами глотания, рвоты и отрыгивания. Во время глотания дыхание задерживается на фазе выдоха, надгортанник закрывает вход в гортань. При рвоте, отрыгивании газов происходит «холостой вдох» — вдох при закрытой гортани. При этом сильно снижается внутриплевральное давление, что и способствует поступлению содержимого из желудка в грудную часть пищевода.

Г и п о т а л а м у с — отдел промежуточного мозга. Значение гипоталамуса в регуляции дыхания заключается в том, что в нем содержатся центры, контролирующие все виды обмена веществ (белковый, жировой, углеводный, минеральный), и центр теплорегуляции. Поэтому усиление обмена веществ, повышение температуры тела ведут к усилению дыхания. Например, при повышении температуры тела дыхание учащается, что способствует увеличению отдачи теплоты вместе с выдыхаемым воздухом и предохраняет организм от перегревания (тепловая одышка).

Гипоталамус принимает участие в изменении характера дыхания при болевых раздражениях, при различных поведенческих актах (прием корма, обнюхивание, спаривание и др.). Помимо регуляции частоты и глубины дыхания гипоталамус через вегетативную нервную систему регулирует просвет бронхиол, спадение нефункционирующих альвеол, степень расширения легочных сосудов, проницаемость легочного эпителия и стенок капилляров.

Многогранно значение к о р ы б о л ь ш и х п о л у ш а р и й г о л о в н о г о м о з г а в регуляции дыхания. В коре расположены центральные отделы всех анализаторов, информирующих как о внешних воздействиях, так и о состоянии внутренней среды организма. Поэтому наиболее тонкое приспособление дыхания к сиюминутным потребностям организма осуществляется при обязательном участии высших отделов нервной системы.

Особое значение имеет кора больших полушарий при мышечной работе. Известно, что учащение дыхания начинается за несколько секунд до начала работы, сразу после команды «приготовиться». Аналогичное явление наблюдается у спортивных лошадей наряду с тахикардией. Причиной подобных «опережающих» реакций у людей и животных являются выработавшиеся в результате повторных тренировок условные рефлексы. Только влиянием коры больших полушарий можно объяснить произвольные, волевые изменения ритма, частоты и глубины дыхания. Человек может произвольно задержать дыхание на несколько секунд или усилить

его. Несомненна роль коры в изменении паттерна дыхания во время подачи голоса, при нырянии, обнюхивании.

Итак, в регуляции внешнего дыхания участвует дыхательный центр. Ядро этого центра, находящееся в продолговатом мозге, посылает ритмичные импульсы через спинной мозг к дыхательным мышцам. Сам же бульбарный отдел дыхательного центра находится под постоянным воздействием со стороны вышележащих отделов ЦНС и различных рецепторов — пульмональных, сосудистых, мышечных и др.

Значение рецепторов легких в регуляции дыхания. В легких имеются три группы рецепторов: растяжения и спадения; ирритантные; юкстакапиллярные.

Рецепторы растяжения расположены между гладкими мышцами в воздухоносных путях — вокруг трахеи, бронхов и бронхиол, а в альвеолах и плевре отсутствуют. Растяжение легких при вдохе вызывает возбуждение механорецепторов. Возникающие потенциалы действия передаются по центростремительным волокнам блуждающего нерва в продолговатый мозг. К концу вдоха частота импульсации нарастает от 30 до 100 импульсов в 1 с и становится пессимальной, вызывая торможение центра вдоха. Начинается выдох. Рецепторы спадения легких изучены недостаточно. Возможно, при спокойном дыхании их значение невелико.

Рефлексы с механорецепторов легких названы по имени открывших их ученых — рефлексы Геринга — Брейера. Назначение этих рефлексов заключается в следующем: информировать дыхательный центр о состоянии легких, их наполненности воздухом и в соответствии с этим регулировать последовательность вдоха и выдоха, ограничивать чрезмерное растяжение легких при вдохе или спадение легких при выдохе. У новорожденных рефлексы с механорецепторов легких играют большую роль; с возрастом значение их уменьшается.

Таким образом, значение блуждающего нерва в регуляции дыхания заключается в передаче афферентных импульсов от механорецепторов легких в дыхательный центр. У животных после перерезки вагуса информация от легких не попадает в продолговатый мозг, поэтому дыхание становится медленным, с коротким вдохом и очень продолжительным выдохом (рис. 7.8). При раздражении вагуса наблюдается задержка дыхания в зависимости от того, в какую фазу дыхательного

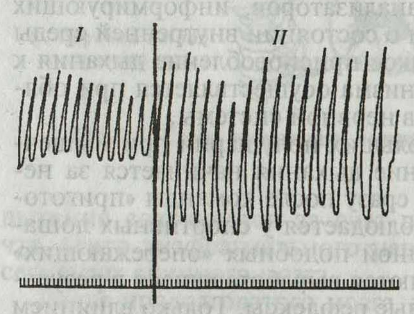


Рис. 7.8. Влияние двусторонней перерезки блуждающего нерва на дыхание:

I — до перерезки; *II* — после перерезки

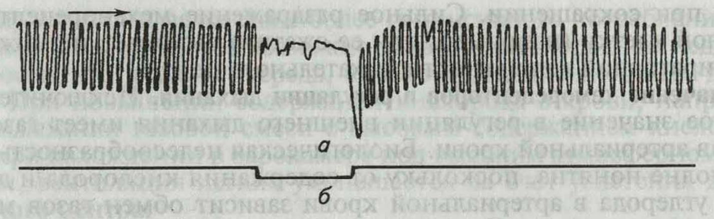


Рис. 7.9. Влияние раздражения блуждающего нерва кролика на дыхание. Остановка дыхания в стадии вдоха:

а — пневмограмма; *б* — момент раздражения

цикла действует раздражение. Если раздражение поступает во время вдоха, то вдох преждевременно прекращается и сменяется выдохом, а если совпадает с фазой выдоха, то, наоборот, выдох сменяется вдохом (рис. 7.9).

Ирритантные рецепторы расположены в эпителиальном и субэпителиальном слоях всех воздухоносных путей. Они раздражаются при попадании в воздухоносные пути пыли, ядовитых газов, а также при достаточно больших изменениях объема легких. Некоторая часть ирритантных рецепторов возбуждается при обычных вдохах и выдохах. Рефлексы с ирритантных рецепторов носят защитный характер — чихание, кашель, глубокий вдох («вздох»). Центры данных рефлексов расположены в продолговатом мозге.

Юкстакапиллярные рецепторы (юкста — вокруг) находятся вблизи капилляров малого круга кровообращения. По функциям они сходны с рецепторами спадения, для них раздражителем является увеличение интерстициального пространства легких, например при отеке. Раздражение юкстакапиллярных рецепторов вызывает одышку. Возможно, при интенсивной мышечной работе кровяное давление в легочных сосудах повышается, это увеличивает объем интерстициальной жидкости и стимулирует активность юкстакапиллярных рецепторов. Раздражителем пульмональных рецепторов может быть гистамин, синтезирующийся в базофилах и тучных клетках. В легких этих клеток довольно много, и при аллергических заболеваниях они выделяют гистамин в таком количестве, что это приводит к отеку и одышке.

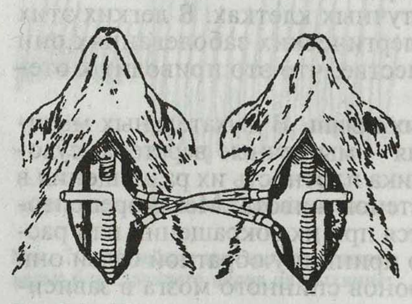
Значение рецепторов дыхательных мышц. В дыхательных мышцах имеются рецепторы растяжения — мышечные веретена, сухожильные рецепторы. Особенно велика плотность их размещения в межреберных мышцах и мышцах стенок живота. Механорецепторы дыхательных мышц возбуждаются при их сокращении или растяжении при вдохе или выдохе. По принципу обратной связи они регулируют возбуждение мотонейронов спинного мозга в зависимости от их исходной длины и сопротивления, которое они встре-

чают при сокращении. Сильное раздражение механорецепторов грудной клетки (например, при ее сжатии) вызывает торможение инспираторной деятельности дыхательного центра.

Значение хеморецепторов в регуляции дыхания. Исключительно важное значение в регуляции внешнего дыхания имеет газовый состав артериальной крови. Биологическая целесообразность этого вполне понятна, поскольку от содержания кислорода и диоксида углерода в артериальной крови зависит обмен газов между кровью и тканями. Давно стали классикой опыты Фредерика (1890) с перекрестным кровообращением, когда артериальная кровь от одной собаки поступала в кровь другой, а венозная кровь от головы второй собаки — в венозную кровь первой собаки (рис. 7.10). Если пережать трахею и тем самым остановить дыхание первой собаки, то ее кровь с недостаточным содержанием кислорода и избыточным диоксида углерода омывает головной мозг второй собаки. Дыхательный центр второй собаки усиливает дыхание (гиперпноэ), и в ее крови снижается концентрация диоксида углерода и урежается дыхание вплоть до остановки (апноэ).

Благодаря опытам Фредерика стало очевидным, что дыхательный центр чувствителен к уровню содержания газов в артериальной крови. Возросшая концентрация диоксида углерода (гиперкапния) и водородных ионов в крови вызывает учащение дыхания, вследствие чего диоксид углерода выделяется с выдыхаемым воздухом и его концентрация в крови восстанавливается. Снижение содержания диоксида углерода в крови (гипокапния), напротив, вызывает урежение дыхания или его остановку до тех пор, пока в крови концентрация диоксида углерода снова не достигнет нормальной величины (нормокапния).

Концентрация кислорода в крови также влияет на возбудимость дыхательного центра, но в меньшей мере, чем диоксида углерода. Это связано с тем, что при обычных колебаниях атмосферного давления, даже на высотах до 2000 м над уровнем моря, почти весь гемоглобин превращается в оксигемоглобин, поэтому парциальное давление кислорода в артериальной крови всегда выше, чем в тканевой жидкости, и ткани получают, во всяком случае в состоянии физиологического покоя, достаточно кислорода. При значительном снижении парциального давления кислорода в воздухе уменьшается содержание кислорода в крови (гипоксемия) и в тканях (гипоксия), в результате этого возбудимость дыхательного центра повышается и дыхание учащается.


Рис. 7.10. Перекрестное кровообращение

Снижение концентрации кислорода в крови (гипоксемия) мо-

жет произойти и вследствие более интенсивного потребления его тканями. В этом случае возможно развитие кислородной недостаточности, что, в свою очередь, вызовет усиление внешнего дыхания. При повышении содержания кислорода в крови, например при вдыхании газовой смеси с высоким содержанием кислорода или при нахождении в барокамере под высоким атмосферном давлении, вентиляция легких уменьшается за счет угнетения дыхательного центра.

Мы рассмотрели в отдельности значение содержания кислорода и диоксида углерода в артериальной крови, т. е. аналитически. Однако в действительности оба газа влияют на дыхательный центр одновременно. Установлено, что гипоксия повышает чувствительность дыхательного центра к повышенному содержанию диоксида углерода, и усиление дыхания в этих условиях является интегральной реакцией дыхательного центра в ответ на изменение газового состава крови. Так, при физической работе в мышцы поступает больше кислорода из притекающей крови, увеличивается коэффициент утилизации кислорода, а его концентрация в крови снижается. Одновременно в результате повышения метаболизма из мышц в кровь поступает больше углекислоты и органических кислот.

Велика роль сосудистых хеморецепторов при первом вдохе новорожденного. Снижение содержания кислорода в крови и увеличение диоксида углерода во время родов, особенно после пережатия пуповины, является главнейшим раздражителем дыхательного центра, что и вызывает первый вдох.

Если в течение 1 мин произвольно максимально усилить дыхание и вызвать этим гипервентиляцию легких, то заметно удлиняется дыхательная пауза между выдохом и последующим вдохом. Может наступить кратковременное апноэ — остановка дыхания на 1...2 мин. Без предшествующей гипервентиляции задержать дыхание можно лишь на 20...30 с. Подобную гипервентиляцию легких с последующим апноэ вызывают у себя ныряльщики — охотники за жемчугом или губкой. После длительных тренировок они остаются под водой до 4...5 мин.

Попробуем разобраться в механизмах апноэ после одышки. Поскольку при обычном спокойном дыхании кровь насыщена кислородом на 95 %, усиление дыхания не приводит к значительному увеличению концентрации кислорода в крови. На содержание же диоксида углерода гипервентиляция оказывает заметное влияние — уровень диоксида углерода снижается сначала в альвеолярном воздухе, а затем в крови. Следовательно, апноэ после гипервентиляции легких связано с уменьшением концентрации углекислоты в крови. Дыхание восстановится, когда в крови снова накопится достаточный, или пороговый, уровень диоксида углерода.

Если задержать дыхание на 20...30 с, то наступает неудержимое стремление вздохнуть и сделать несколько глубоких дыхательных движений. Следовательно, задержка ведет к гиперпноэ — усиле-

нию дыхания. Это также обусловлено накоплением в крови диоксида углерода, так как за 20...30 с концентрация кислорода в крови снизится незначительно, а диоксид углерода постоянно поступает в кровь из тканей.

Итак, диоксид углерода является главнейшим гуморальным раздражителем дыхательного центра. Изменение его концентрации в крови ведет к таким изменениям в частоте и глубине дыхания, которые восстанавливают постоянный уровень углекислоты в крови. При увеличении уровня диоксида углерода в крови происходит стимуляция дыхательного центра и усиление дыхания, при снижении — уменьшение частоты и глубины дыхания. Поэтому столь эффективен метод искусственного дыхания «изо рта в рот», а в газовые смеси для искусственного дыхания обязательно добавляют диоксид углерода.

Где же находятся те датчики, или рецепторы, которые улавливают концентрацию газов в крови? Они расположены там, где необходим тщательный контроль за газовым составом внутренней среды организма. Такими участками являются сосудистые рефлексогенные зоны каротидного синуса и аорты, а также центральные рефлексогенные зоны в продолговатом мозге.

С и н о к а р о т и д н а я з о н а, или зона каротидного синуса, имеет особо важное значение в отслеживании газового состава и pH крови. Она находится в области разветвления сонных артерий на наружные и внутренние ветви, откуда артериальная кровь направляется в головной мозг. Пороговая концентрация кислорода, углекислоты и водородных ионов для рецепторов синокаротидной зоны соответствует их уровню в крови при нормальных условиях в состоянии покоя. Небольшое возбуждение возникает в отдельных рецепторах при редком глубоком дыхании, когда концентрация газов в крови начинает немного изменяться. Чем сильнее изменяется газовый состав крови, тем бóльшая частота импульсации возникает в хеморецепторах, стимулируя дыхательный центр.

Изменение дыхательных движений происходит не только при раздражении хеморецепторов аорты или каротидного синуса. Раздражение находящихся здесь же баро- или прессорецепторов при повышении артериального давления обычно ведет к замедлению дыхания, а при снижении артериального давления — к его усилению. Однако при физической нагрузке повышение артериального давления не приводит к угнетению дыхания, а также к депрессорным рефлексам.

Центральные (медуллярные) хеморецепторы в продолговатом мозге чувствительны к уровню содержания диоксида углерода в цереброспинальной жидкости. Если артериальные хеморецепторы регулируют газовый состав артериальной крови, то центральные хеморецепторы держат под контролем газовый и кислотно-щелочной гомеостаз жидкости, омывающей головной мозг, — наиболее уязвимую ткань организма. Хеморецепторы, чувствительные к из-

менению pH, диоксида углерода и кислорода, имеются также в венозных сосудах и в различных тканях организма. Однако их значение заключается не в регуляции внешнего дыхания, а в изменении регионального, или местного, кровотока.

Большой интерес представляют механизмы изменения дыхания при физической работе: при большой нагрузке частота и сила дыхательных движений увеличиваются, что приводит к гипервентиляции легких. Что является причиной этого? Усиление тканевого дыхания в мышцах приводит к накоплению молочной кислоты до 100...200 мг/100 мл крови (вместо 15...24 в норме) и недостатку кислорода для окислительных процессов. Такое состояние называется *кислородной задолженностью*. Молочная кислота, являясь более сильной кислотой, чем угольная, вытесняет из бикарбонатов крови диоксид углерода, в результате этого возникает гиперкапния, что усиливает возбудимость дыхательного центра.

Далее при мышечной работе возбуждаются различные рецепторы: проприорецепторы мышц и сухожилий, механорецепторы легких и воздухоносных путей, хеморецепторы сосудистых рефлексогенных зон, рецепторы сердца и др. От этих и других рецепторов афферентная импульсация также достигает дыхательного центра. При мышечной работе повышается тонус симпатического отдела нервной системы, увеличивается содержание катехоламинов в крови, которые стимулируют дыхательный центр и рефлекторно, и непосредственно. При мышечной работе увеличивается теплопродукция, что также ведет к усилению дыхания (тепловая одышка).

Раздражение различных экстерорецепторов приводит к образованию условных рефлексов. Обстановка, в которой обычно совершается работа (ипподром, ландшафт, взнуздывание, появление наездника, а также время суток), является комплексным стереотипом раздражения, подготавливающим лошадь к последующей работе. Наряду с различными поведенческими актами у животного заранее усиливается работа сердца, повышается артериальное давление, перестраивается дыхание и возникают другие вегетативные изменения.

В начале работы энергия мышцам поставляется за счет анаэробных процессов. В дальнейшем этого оказывается недостаточно и тогда возникает новое стационарное состояние («второе дыхание»), при котором увеличивается вентиляция легких, систолический и минутный объем сердца, кровоток в работающих мышцах.

Таким образом, регуляция дыхания включает два механизма: регуляцию внешнего дыхания, направленную на обеспечение оптимального содержания кислорода и диоксида углерода в крови, т. е. адекватного тканевому метаболизму, и регуляцию кровообращения, создающую наилучшие условия обмена газов между кровью и тканями.

В регуляции вдоха и выдоха большее значение имеют автоматия дыхательного центра и афферентные импульсы от механорецепторов легких и дыхательных мышц, а в регуляции частоты и глубины дыхания — газовый состав крови, цереброспинальной жидкости и афферентные импульсы от хеморецепторов кровеносных сосудов, тканей и медуллярных (бульбарных) хеморецепторов.

7.5. ОСОБЕННОСТИ ДЫХАНИЯ У ПТИЦ

Особенности дыхания у птиц обусловлены их образом жизни — полетом и своеобразием анатомического строения дыхательных путей. Эти особенности свойственны всему классу птиц — как летающих, так и нелетающих.

У птиц сильно развита грудная клетка, большая грудная кость, вместо реберных хрящей грудные костные ребра подвижно соединены с позвоночными ребрами. Диафрагма у птиц редуцирована, поэтому не имеет большого значения в дыхании. Наружная поверхность легких вдавлена между ребрами и прочно срастается с ними. Свободная поверхность легких гладкая, покрыта плеврой.

Трахея входит в легкие, разветвляется на бронхи и бронхиолы. В бронхиолах происходит обмен газов с притекающей сюда венозной кровью. Часть бронхов выходит из легких и заканчивается воздухоносными мешками — это тонкостенные образования, заполненные воздухом (рис. 7.11). Они расположены между органами, соединяются с бронхами, а некоторые из них тонкими трубочками соединяются с воздушными полостями костей. При переломах таких костей (ребра, позвонки, грудная кость и др.) птица может дышать через выступающий обломок кости, если у нее по-

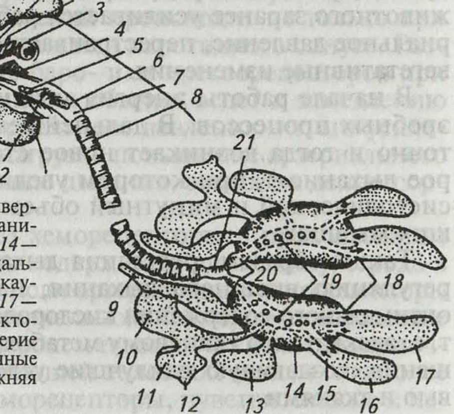


Рис. 7.11. Органы дыхания птиц:

1 — ноздри; *2* — решетчатая кость; *3* — носовая полость; *4* — синус; *5* — нёбная щель; *6* — щель гортани; *7* — верхняя гортань; *8* — трахея; *9* — шейные воздухоносные мешки; *10* — межключичный воздухоносный мешок; *11* — подмышечный дивертикул; *12* — ход в плечевую кость; *13* — краниальные грудные воздухоносные мешки; *14* — легкие; *15* — воздуховыводящий бронх каудальных грудных воздухоносных мешков; *16* — каудальные и грудные воздухоносные мешки; *17* — воздухоносные брюшные мешки; *18* — эктобронх и брюшные мешки; *19* — преддверие главного бронха с отверстиями во вторичные бронхи; *20* — главные бронхи; *21* — нижняя (певчая) гортань; *22* — глотка

вреждена гортань или трахея. У птиц четыре парных воздухоносных мешка (шейные, грудные передние, грудные задние, брюшные) и один непарный (ключичный), которые снаружи покрыты серозной оболочкой, внутри — слизистой. Газообмен в воздухоносных мешках не происходит.

Физиологические особенности дыхания у птиц присущи только механизмам внешнего дыхания. Процессы газообмена между воздухом, содержащимся в бронхиолах, кровью и тканями осуществляются, как и у млекопитающих, исключительно по законам диффузии газов через полупроницаемые мембраны. Не обнаружено существенных отличий у птиц и млекопитающих и в нейрогуморальных регуляторных механизмах внешнего дыхания.

Во время вдоха сокращаются инспираторные мышцы, отчего грудная клетка расширяется и в ней создается отрицательное давление, распространяющееся на легкие и воздухоносные мешки. Вследствие разницы давления атмосферный воздух засасывается через ноздри в носовую полость, гортань, трахею, бронхи, бронхиолы и воздухоносные мешки.

При выдохе грудная полость сжимается, объем грудной клетки уменьшается. Под воздействием грудных и брюшных мышц сжимаются воздухоносные мешки и воздух из них проходит в бронхиолы, бронхи, трахею, гортань, носовую полость и выходит наружу.

Во время прохождения из воздухоносных мешков в бронхиолы из воздуха еще раз усваивается кислород. Таким образом, во время дыхательного цикла (вдох-выдох) происходит двукратное извлечение из воздуха кислорода и отдача диоксида углерода, что обеспечивает более интенсивный газообмен.

В состоянии покоя и при оптимальном газовом режиме в помещении частота дыхания постоянна для каждого вида птиц. Количество дыхательных движений в 1 мин у кур составляет 25...45, у гусей и уток — 20...40, у индеек — 15...20. У крупных птиц дыхание реже (у пеликана всего 4 дыхательных цикла в 1 мин), а у мелких птиц оно чаще (у канареек 90...120).

Частота дыхания зависит от возраста птицы. У молодняка дыхание более частое. Во время сна дыхание замедляется. При высокой температуре воздуха оно учащается. Так, при температуре воздуха 37 °С у кур частота дыхания доходит до 120...150, при этом они дышат не только через ноздри, но и через открытый клюв (лабиальное дыхание). Учащенное дыхание также наблюдается при высокой концентрации диоксида углерода в воздухе в плохо вентилируемом помещении.

В о з д у х о н о с н ы е м е ш к и вмещают большой объем воздуха, превышающий в 10 раз емкость легких. Этот воздух дважды, как сказано ранее, проходит через легкие, где совершается газообмен. Это имеет существенное значение во время полета, а также у водоплавающих птиц во время пребывания под водой.

Воздухоносные мешки облегчают массу тела птиц, помогают сохранять равновесие в воздухе и под водой. Они способствуют поддержанию постоянной температуры тела, предотвращая перегревание или переохлаждение. Давление, создаваемое воздухом в воздухоносных мешках, улучшает прохождение кишечного содержимого и выделение помета.

Кислородная емкость крови у кур от 12 до 21 об.%, у уток 16...17, у гусей 21...22 об.%. Значения этой величины близки к кислородной емкости крови у млекопитающих, так как уровень содержания гемоглобина у них хотя и отличается, но несущественно. Способность гемоглобина связывать кислород у них также одинакова. Но у птиц большое значение имеет миоглобин, находящийся в мышцах. В отличие от гемоглобина крови миоглобин может отдавать до 70 % кислорода даже при таких низких напряжениях кислорода в крови, при которых гемоглобин уже не отщепляет кислород (ниже 10 мм. рт. ст.). Особенно это важно для ныряющих птиц, пребывающих под водой длительное время.

Механизм дыхания во время полета птицы изучен недостаточно. Во время полета грудная кость малоподвижна, частые дыхательные движения ее невозможны, так как она является опорой для летательного аппарата. Считают, что во время полета дыхательные движения редкие, но при каждом вдохе птица забирает максимальное количество воздуха в воздухоносные мешки, причем некоторые мешки заполняются воздухом во время вдоха, а другие — во время выдоха. Птица как бы «врезается» в воздух, и он сильной струей устремляется по воздухоносным путям. Птицы свободно переносят разреженный воздух во время полета. Некоторые виды птиц совершают длительные перелеты на высоте около 6 км, но для отдыха они спускаются на меньшую высоту.

Глава 8

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫДЕЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ

Выделение — заключительный этап обмена веществ, обеспечивающий поддержание необходимого, оптимального состава среды организма за счет удаления во внешнюю среду соединений, которые не могут подвергаться дальнейшим метаболическим превращениям (конечные продукты обмена), а также чужеродных и излишних веществ. Функции выделения осуществляются системой выделительных органов, включающих почки, желудочно-кишечный тракт, легкие, кожу и слизистые оболочки. За исключением диоксида углерода, являющегося конечным продуктом всех видов обмена и удаляемого легкими, все остальные выделяемые вещества являются водорастворимыми, и поэтому вода составляет основную массу выделений. При нарушении процессов выделения гибель организма наступает значительно быстрее, чем при отсутствии поступления питательных веществ: полное голодание при доступе к воде, которая является необходимым компонентом выделительных процессов, может продолжаться достаточно долго, но прекращение водного обмена приводит к гибели за несколько дней или часов в результате накопления токсических веществ.

Конечные продукты обмена, выделяемые из организма, называются *экскретами*, а органы, их удаляющие, называются *экскреторными* или *выделительными*.

Экскреты — это вещества, выделяемые из организма в процессе жизнедеятельности.

К ним относятся:

диоксид углерода, выделяемый в основном через легкие;

конечные продукты белкового обмена — мочевина, мочевая кислота, креатинин и другие азотсодержащие соединения, выделяемые в основном почками, в меньшей степени желудочно-кишечным трактом и кожей;

продукты неполного окисления органических веществ — молочная кислота, ацетоновые и кетоновые тела и др., удаляемые посредством почек, легких и желудочно-кишечного тракта;

неорганические вещества — соли, выделяемые непрерывно, выводятся почками, желудочно-кишечным трактом, кожей даже при отсутствии их поступления извне;

чужеродные вещества, поступающие с пищей и не участвующие в обмене веществ, удаляемые желудочно-кишечным трактом в составе пищеварительных соков;

излишние вещества — при значительном повышении концентрации в крови и возможном нарушении гомеостаза удаляемые почками и желудочно-кишечным трактом, например глюкоза;

вода удаляется всеми выделительными органами: почками, легкими, пищеварительной системой и кожей.

Таким образом, выделительная система животных включает почки, потовые железы, легкие, желудочно-кишечный тракт. У птиц и рыб в выделении участвуют носовые и ректальные солевые железы, а у рыб еще и жабры. Через почки удаляются вода, продукты азотистого обмена (мочевина, мочевая кислота, креатинин, аммиак и др.). Потовые и сальные железы кожи служат для выделения воды, продуктов белкового обмена, летучих жирных кислот, витаминов и минеральных веществ. Через легкие выводятся из организма углекислота, вода и некоторые летучие вещества. Кишечник участвует в выведении из организма воды, минеральных веществ, кислых и щелочных продуктов, желчных кислот, пигментов, холестерина, лекарственных веществ и солей тяжелых металлов.

Значение органов выделения не сводится только к удалению конечных продуктов обмена. Они участвуют в процессах осморегуляции; регулируют постоянство ионного состава внутренней среды организма, а также pH крови и тканевых жидкостей.

Поскольку при испарении воды с поверхности кожи и альвеол легких понижается температура тела, то потовые железы и легкие участвуют и в процессах терморегуляции.

8.1. ВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК

Почки выполняют ряд гомеостатических функций в организме высших животных, и их роль не ограничивается только экскрецией конечных продуктов белкового обмена и чужеродных веществ. Они обеспечивают:

водно-электролитный баланс организма;

постоянство осмотического давления жидкостей внутренней среды;

кислотно-щелочной баланс;

процессы метаболизма белков, липидов, углеводов, нуклеиновых кислот и других органических соединений за счет удаления конечных продуктов обмена;

поддержание необходимого объема циркулирующей крови, артериального давления, обмена электролитов и перемещения физиологически активных веществ — регуляторов;

регуляцию кроветворения, выделяя в кровоток эритропоэтин;

свертывание крови, синтезируя факторы гемостаза и фибринолиза урокиназу, тромбопластин, тромбоксан и простациклин;

выделение в кровь витамина D_3, эритропоэтина.

Таким образом, сочетая эти процессы, почки участвуют в экскреторной, гомеостатической, метаболической, эндокринной и защитных функциях организма, т. е. являются главной системой, сохраняющей гомеостаз. Поэтому почки являются полифункциональным органом и их поражение может привести к состояниям, несовместимым с жизнью.

8.2. СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПОЧЕК

Почки у млекопитающих обычно бобовидной формы, за исключением некоторых жвачных: у крупного рогатого скота почка фрагментирована, но у лосей фрагментация более выражена. Почки располагаются на задней брюшной стенке за пределами брюшной полости, на равном расстоянии от позвоночного столба и окружены фасцией, под которой жировая прослойка. Паренхима почки окружена фиброзной капсулой, покрывающей выпуклый наружный край органа. Внутренний, вогнутый край формирует ворота почки, открывающие доступ в почечную пазуху, в которой располагается *почечная лоханка* и через которые входят артерия, нервы, а также выходят вена, лимфатические сосуды и мочеточник. Анатомически почка млекопитающих разделена на две зоны: внешнюю *корковую* красно-коричневого цвета и внутреннюю *мозговую*, разделенную на наружную (прилежащую к корковой) лилово-красного цвета и сосочек беловато-желтого цвета (рис. 8.1). Масса почек по отношению к массе тела составляет 1/200 его часть. Ежеминутно через почку проходит 1/4 всего объема крови, выбрасываемой сердцем.

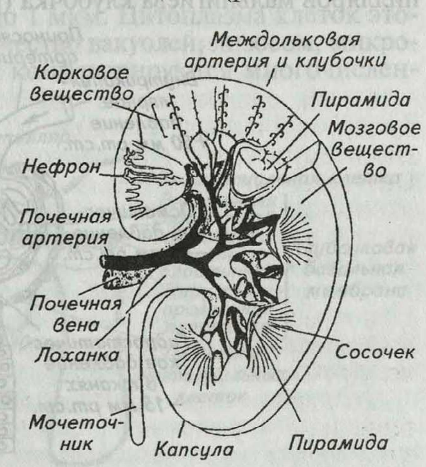


Рис. 8.1. Анатомические особенности почки

По данным микроскопических исследований, почка состоит из множества не сообщающихся друг с другом (как морфологически, так и функционально) структурно-функциональных единиц — *нефронов*, обеспечивающих весь комплекс образования и концентрации мочи, и только на выходе соединяющихся в собирательные трубки. В почке крупного рогатого скота 8 млн нефронов, у свиней — 1,5 млн, овец — 1 млн, крысы — 62 тыс., соба-

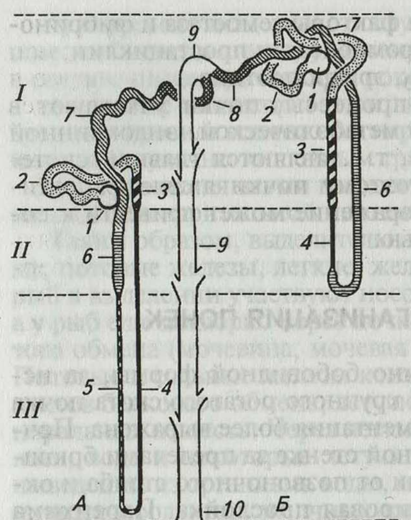


Рис. 8.2. Схема юкстамедуллярного (*А*) и поверхностного (*Б*) нефронов:

I — корковое вещество; II — наружная и III — внутренняя зоны мозгового вещества; *1* — клубочки; *2, 3* — извитая и прямая части проксимального сегмента; *4* — нисходящее колено петли Генле; *5* — тонкое восходящее колено петли Генле; *6* — толстое восходящее колено петли Генле; *7* — дистальный извитый каналец; *8* — связующий отдел; *9, 10* — собирательная трубка

ки — 816 тыс., а у человека около 2 млн. Нефрон состоит из нескольких последовательно соединенных отделов, располагающихся в корковом и мозговом веществе почки.

По степени погружения в корковое вещество различают три типа нефронов: *суперфициальные*, *интракортикальные* и *юкстамедуллярные* (рис.8.2). Начальный отдел каждого нефрона представляет собой *сосудистый клубочек*, окруженный *капсулой* Шумлянского — Боумена. Клубочек капилляров (мальпигиев клубочек) формируется приносящим сосудом — артериолой, распадающейся на множество (до 50) капиллярных петель, которые затем сливаются в выносящем сосуде. Капсула Шумлянского — Боумена окружает сосудистый клубочек подобно шаровидному бокалу, через узкое горло которого входят приносящий и выносящий сосуды, а вся внутренняя полость заполнена петлями капилляров мальпигиева клубочка (рис. 8.3).

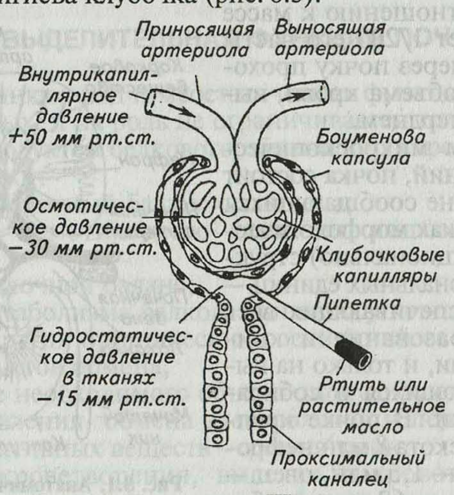


Рис. 8.3. Схема тельца Шумлянского

Висцеральный (внутренний) листок капсулы состоит из *подоцитов*, которые морфологически связаны с капиллярами клубочка. Процесс ультрафильтрации жидкости из просвета капилляров в пространство капсулы Шумлянского — Боумена связан с движением фильтрата через три морфологически различных слоя — эндотелий капилляров, базальную мембрану и эпителиальные клетки, формирующие висцеральный листок капсулы. Для обеспечения этого процесса капилляры выстланы уплощенными эндотелиальными клетками, причем их высота может составлять всего 0,15...1,2 мкм, а в теле эндотелиоцитов образуются отверстия — *фенестры*. Между эндотелием капилляров и подоцитами лежит мощный слой — *базальная мембрана* (150...300 нм). Сами подоциты в процессе дифференцировки образуют удлиненные отростки (*педикулы*), между которыми имеются узкие пространства (*щелевые диафрагмы*) шириной 35...45 нм. Педикулы покрыты слоем полианионов сиалогликопротеинов, которые во многом определяют характер процессов ультрафильтрации при образовании первичной мочи (рис. 8.4). Париетальный листок капсулы образован базальной мембраной и слоем клеток эпителия кубической формы, который переходит в почечный каналец, состоящий из трех отделов: проксимального сегмента, извитого и прямого канальцев. Прямая часть проксимального канальца переходит в тонкий отдел *петли Генле*.

Проксимальный извитый каналец начинается непосредственно от полости капсулы Шумлянского — Боумена и делает два-три изгиба в корковой зоне почки. Особенность клеток этого отдела нефрона определяется наличием развитой щеточной каемки, представляющей собой микроворсинки — выросты апикальной плазматической мембраны высотой до 1 мкм. Цитоплазма клеток этого отдела содержит большое количество вакуолей, лизосом, микротелец. В базальной части клеток концентрируются многочислен-

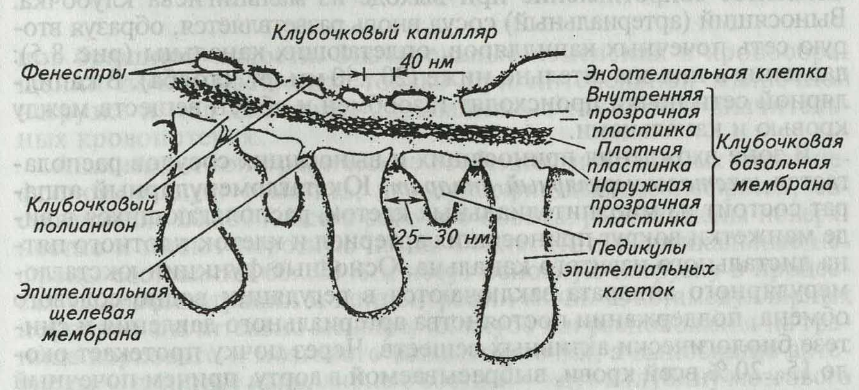


Рис. 8.4. Строение стенки клубочкового капилляра

ные митохондрии, расположенные в складках базальной плазматической мембраны. Клетки прямой части проксимального канальца содержат несколько меньшее число внутриклеточных включений и митохондрий; складки базальной плазматической мембраны и микроворсинки менее развиты. Тонкий нисходящий отдел петли Генле спускается в мозговое вещество почки, где поворачивает на 180°, и тонкое восходящее колено направляется в корковую зону. Клетки тонкого отдела петли Генле уплощены, несут на своей поверхности редкие небольшие микроворсинки. Диаметр восходящего канальца несколько больше нисходящего, а клетки лишены микроворсинок на апикальной поверхности.

Тонкий восходящий каналец переходит в толстый восходящий каналец петли Генле, для клеток которого характерны обилие митохондрий и базальная исчерченность цитоплазмы. В коре почки в зоне расположения клубочков прямой восходящий каналец переходит в извитый дистальный каналец, ультраструктура которого весьма сходна с его предшественником толстым прямым восходящим канальцем. За дистальным извитым канальцем следует связующий каналец, соединяющий его с собирательной трубкой. По собирательным трубкам, сливающимся в выводные протоки, моча направляется в почечную лоханку, из которой по *мочеточникам* поступает в *мочевой пузырь.*

Особенность кровоснабжения почек заключается в том, что втекающая в почку кровь последовательно поступает в расположенные одна за другой капиллярные сети. Капилляры мальпигиева клубочка формируются из широкой (до 50 мкм) артериолы, которая является веточкой междолевых артерий, получающих кровь из почечной артерии. Давление крови в этих капиллярах значительно выше, чем во всех других капиллярах тела (60...90 мм рт. ст.). Это связано с тем, что приносящий сосуд шире и короче других артериол, а выносящий значительно у́же, и кровь испытывает значительное сопротивление при выходе из мальпигиева клубочка. Выносящий (артериальный) сосуд вновь разветвляется, образуя вторую сеть почечных капилляров, оплетающих канальцы (рис. 8.5): давление в них значительно ниже (20...40 мм. рт. столба). В капиллярной сети почки происходят газообмен и обмен веществ между кровью и канальцами.

В зоне вхождения приносящих и выносящих сосудов располагается *юкстагломерулярный аппарат.* Юкстагломерулярный аппарат состоит из миоэпителиальных клеток, располагающихся в виде манжетки вокруг приносящих артериол и клеток плотного пятна дистального извитого канальца. Основные функции юкстагломерулярного аппарата заключаются в регуляции водно-солевого обмена, поддержании постоянства артериального давления и синтезе биологически активных веществ. Через почку протекает около 15...20 % всей крови, выбрасываемой в аорту, причем почечный кровоток не зависит от изменений кровоснабжения других орга-

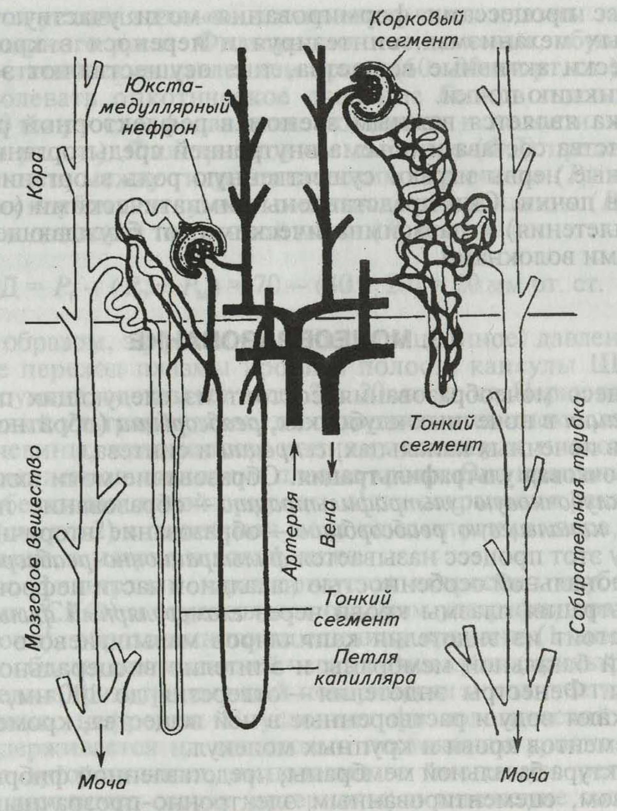


Рис. 8.5. Схема распределения кровеносных сосудов в нефроне

нов брюшной полости. Значительные изменения в кровообращении почки наступают только при интенсивной мышечной нагрузке и под действием адреналина, а также при значительных кровопотерях.

Анализируя топографические особенности различных типов нефронов, следует отметить, что суперфициальные нефроны, составляющие 20...30 % всего рабочего объема, расположены поверхностно и имеют короткую петлю Генле. Интракортикальные нефроны составляют 60...70 % и несут основную нагрузку в процессах ультрафильтрации и концентрации мочи. Юкстамедуллярных нефронов значительно меньше, их клубочки расположены на границе коркового и мозгового вещества почки, а выносящие артериолы — длинные капиллярные сосуды — идут в глубину мозгового вещества параллельно петлям Генле. Юкстамедуллярные нефроны

наряду с процессами формирования мочи участвуют в регуляторных механизмах, синтезируя и перенося в кровь физиологически активные вещества, т. е. осуществляют эндокринную функцию почки.

Почка является важным звеном в рефлекторной регуляции постоянства состава и объема внутренней среды организма. Эфферентные нервы играют существенную роль в организации рефлексов почки. Они представлены симпатическими (от солнечного сплетения) и парасимпатическими (от блуждающего нерва) нервными волокнами.

8.3. МОЧЕОБРАЗОВАНИЕ

Процесс мочеобразования состоит из следующих процессов: *фильтрации* в почечных клубочках, *реабсорбции* (обратного всасывания) в почечных канальцах, *секреции* и синтеза.

Клубочковая ультрафильтрация. Образование мочи включает две фазы: *клубочковую ультрафильтрацию* — образование первичной мочи и *канальцевую реабсорбцию* — образование вторичной мочи, поэтому этот процесс называется *фильтрационно-реабсорбционным*. Функциональной особенностью начальной части нефрона является фильтрация плазмы крови через *гломерулярный фильтр*, который состоит из эндотелия капилляров мальпигиевого клубочка, развитой базальной мембраны и эпителия висцерального листка капсулы. Фенестры эндотелия — отверстия до 100 нм, свободно пропускают воду и растворенные в ней вещества, кроме форменных элементов крови и крупных молекул.

Структура базальной мембраны, представленной фибриллярным веществом, сцементированным электронно-прозрачным аморфным матриксом, обеспечивает функции «молекулярного сита» с ячейками около 2,9 нм и отрицательным зарядом. Третий слой гломерулярного фильтра формируют отростки подоцитов, между которыми находится пространство — межклеточные щели до 10 нм, между стенками, покрытыми гликокаликсом, щелевидное пространство составляет около 3 нм. Эта часть фильтра также несет отрицательный заряд и препятствует проникновению в первичную мочу значительной части белков плазмы крови. Отростки подоцитов заполнены элементами цитоскелета, способными сокращаться и расслабляться, и тем самым активно участвуют в процессе фильтрации, откачивая фильтрат в полость капсулы. Расположенные между капиллярами мезангиальные клетки, сокращаясь и расслабляясь, изменяют активную площадь поверхности клубочкового фильтра.

В капиллярах клубочков значительно более высокое давление крови, чем в других капиллярах тела, причем за счет различий в диаметре входящего и выходящего сосудов ток крови замедляется

и создаются условия для «выдавливания» части плазмы за пределы капиллярного русла. Фильтрационное давление, обусловленное гидростатическим давлением крови (60...90 мм рт. ст.), должно преодолевать онкотическое давление белков плазмы крови (25...30 мм рт. ст.) и давление жидкости в полости капсулы (15...20 мм рт. ст.). Фильтрационное давление (ФД) представляет собой разность между гидростатическим давлением ($P_г$) крови в капиллярах клубочка и суммой онкотического давления ($P_о$) плазмы крови и давления первичной мочи ($P_м$):

$$ФД = P_г - (P_о + P_м) = 70 - (30 + 20) = 20 \text{ мм рт. ст.}$$

Таким образом, эффективное (фильтрационное) давление, вызывающее переход плазмы крови в полость капсулы Шумлянского — Боумена, составляет всего 20...30 мм рт. ст. Первичная моча (клубочковый ультрафильтрат) по содержанию аминокислот, глюкозы, мочевины, креатинина, ионному составу и низкомолекулярных комплексов идентична плазме крови. Она практически не содержит белки анионной природы, а для сохранения равновесия Доннана (см. гл. 2) в первичной моче концентрация хлора, бикарбонатов выше, а натрия и калия ниже.

Процесс фильтрации характеризуется скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и определяется объемом ультрафильтрата (первичной мочи), образованного за единицу времени (1 мин). СКФ зависит от объема протекающей через почки крови, фильтрационного давления, фильтрационной поверхности и количества функционирующих нефронов. В условиях физиологической нормы СКФ поддерживается на достаточно постоянном уровне за счет механизма ауторегуляции, включающего миогенную регуляцию тонуса приносящего сосуда (артериолы) и изменение соотношения тонуса входящего и выходящего в клубочек сосудов, причем эти механизмы обеспечивают постоянство кровотока в клубочках и фильтрационного давления. Наличие регуляторных систем, опосредованных физиологически активными веществами (ренин-ангиотензинная система, кинины, простагландины), способствует изменению фильтрации в результате изменения артериального давления, площади активной фильтрационной поверхности и тонуса подоцитов. Конечный результат эффективности работы почки в процессе ультрафильтрации определяется и числом одновременно функционирующих нефронов. Если в обычных условиях функционирует около 10 % нефронов, то при усиленной нагрузке число работающих структурно-функциональных единиц многократно возрастает.

СКФ определяется при сопоставлении концентраций вещества, переходящего из плазмы в первичную мочу, и в дальнейшем при прохождении канальцев нереадсорбируемое. Таким веществом может являться инулин (полисахарид с молекулярной массой 5200,

встречающийся только в растениях). По концентрации инулина в плазме крови ($П_{ин}$) и в определенном объеме конечной мочи ($VM_{ин}$) рассчитывают коэффициент очищения инулина или клиренс инулина:

$$СКФ = \frac{VM_{ин}}{П_{ин}}.$$

Для определения СКФ инулин необходимо капельно вводить в кровоток, поэтому данную трудоемкую процедуру заменили определением клиренса эндогенного вещества — креатинина, образующегося в организме и не подвергающегося реабсорбции, концентрация которого в плазме достаточно стабильна (проба Реберга).

Объем образующейся первичной мочи очень велик. По разности концентраций некоторых веществ (сульфатов) в первичной и конечной моче можно определить, сколько воды всосалось обратно в кровь. Концентрация сульфатов в конечной моче составляет 0,18, а в первичной — 0,002 %, т. е. концентрация возрастает в 90 раз. Следовательно, для образования 1 л конечной мочи необходимо, чтобы через канальцы прошло 90 л первичной.

В норме скорость клубочковой фильтрации всегда превышает 100 мл в 1 мин (при расчете на 1,7 $м^2$ поверхности тела), а мочеотделения обычно равна 0,8...2 мл в 1 мин. Таким образом, в полость начального отдела нефрона из плазмы профильтровывается такой объем первичной мочи, который более чем в 100 раз превышает выделяемый за это время почками. Поэтому вполне очевидно, что в норме мочеотделение мало зависит от клубочковой фильтрации: если обратное всасывание составляет 99 % от клубочковой фильтрации, то даже увеличение последней вдвое усилит мочеотделение лишь с 1 до 2 мл за 1 мин, тогда как уменьшение реабсорбции только на 10 % приведет к десятикратному увеличению диуреза.

Канальцевая реабсорбция. В зависимости от локализации отдела канальцев различают *проксимальную* и *дистальную* реабсорбцию. Проксимальная реабсорбция обеспечивает полное всасывание глюкозы, белков, аминокислот и витаминов. В проксимальном отделе реабсорбируется 2/3 профильтровавшейся воды и натрия, калия, двухвалентных катионов, хлора, бикарбонатов, фосфатов. Четверть профильтровавшегося натрия реабсорбируется в петле Генле и 8...10 % всасывается в конечных отделах нефрона и собирательных трубках. Особенность проксимальной реабсорбции в том, что натрий всасывается с осмотически эквивалентным объемом воды и в конце проксимального отдела остается только 1/3 ультрафильтрата, изоосмотичного плазме крови (рис. 8.6). Проницаемость стенки канальца для воды и ионов определяется свойствами апикальных клеточных мембран, выстилающих каналец.

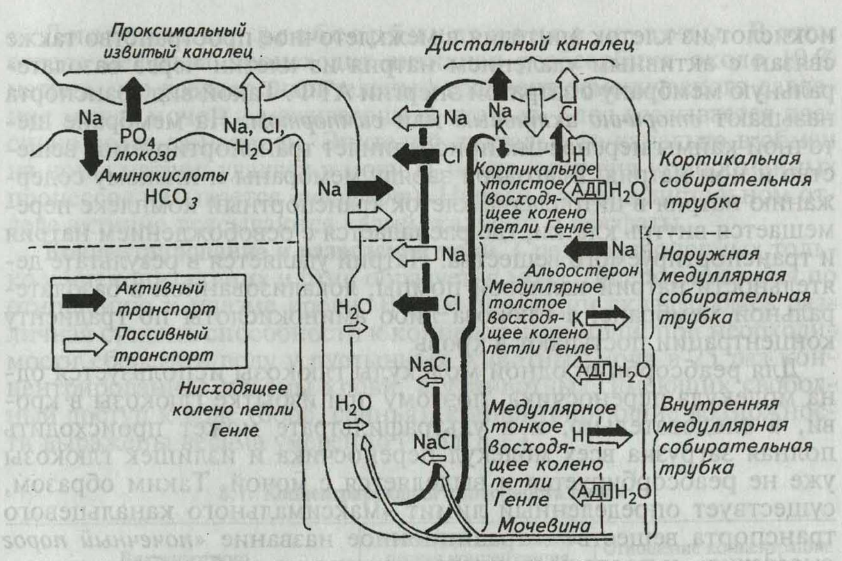


Рис. 8.6. Схема канальцевой реабсорбции

Поверхность апикальной мембраны у клеток проксимального канальца очень велика за счет образования многочисленных микроворсинок щеточной каемки. В проксимальном отделе нефрона существует два механизма всасывания воды и ионов: *активный транспорт натрия* с пассивной реабсорбцией бикарбоната и воды; *пассивный транспорт хлоридов* с пассивной реабсорбцией натрия и воды.

В начальном участке канальцев натрий входит в клетки эпителия пассивно по концентрационному градиенту, так как в клетке постоянно поддерживается низкая концентрация этих ионов. Благодаря электрохимическому градиенту, т. е. естественному электроотрицательному заряду на внутренней поверхности мембраны клеток, происходит перемещение положительно заряженных ионов натрия внутрь клетки. Натрий выводится через базолатеральные поверхности клеток с помощью натрий-калиевых насосов, использующих для своей работы энергию АТФ. С ионами натрия пассивно всасывается анион бикарбоната. Хлориды абсорбируются пассивно в конечных участках проксимальных канальцев через зону межклеточных контактов. Вместе с ними в форме сопряженного транспорта (котранспорта) реабсорбируются натрий и вода (рис. 8.7).

Проксимальная реабсорбция глюкозы и аминокислот осуществляется с помощью специальных переносчиков, локализованных в щеточной каемке апикальной клеточной мембраны и функционально связана с реабсорбцией натрия. Перенос глюкозы и ами-

нокислот из клеток эпителия в межклеточное пространство также связан с активным удалением натрия из клетки через базолатеральную мембрану с затратой энергии АТФ. Такой вид транспорта называют *вторично активным* или *симпортом*. На мембране щеточной каймы переносчик присоединяет транспортируемое вещество и ион натрия. Благодаря заряду мембраны и низкому содержанию натрия в цитоплазме клеток транспортный комплекс перемещается внутрь клетки, где распадается с освобождением натрия и транспортируемого вещества. Натрий удаляется в результате деятельности натрий-калиевой помпы, локализованной в базолатеральной мембране, а глюкоза либо аминокислоты по градиенту концентрации поступают в кровь.

Для реабсорбции одной молекулы глюкозы используется одна молекула переносчика, поэтому при избытке глюкозы в крови, а следовательно, и в ультрафильтрате может происходить полная загрузка всех молекул переносчика и излишек глюкозы уже не реабсорбируется и выделяется с мочой. Таким образом, существует определенный лимит «максимального канальцевого транспорта веществ» — традиционное название «*почечный порог выведения*», и после достижения максимума реабсорбции глюкоза и некоторые другие «пороговые вещества» появляются в отделяемой моче.

Порог выведения — это такая концентрация вещества в крови, при которой оно не может быть полностью реабсорбировано в канальцах и попадает в конечную мочу. Вещества, которые не реабсорбируются в канальцах и выделяются пропорционально их накоплению в крови, называют *непороговыми*, например мочевина, инулин, креатинин, сульфаты и др.

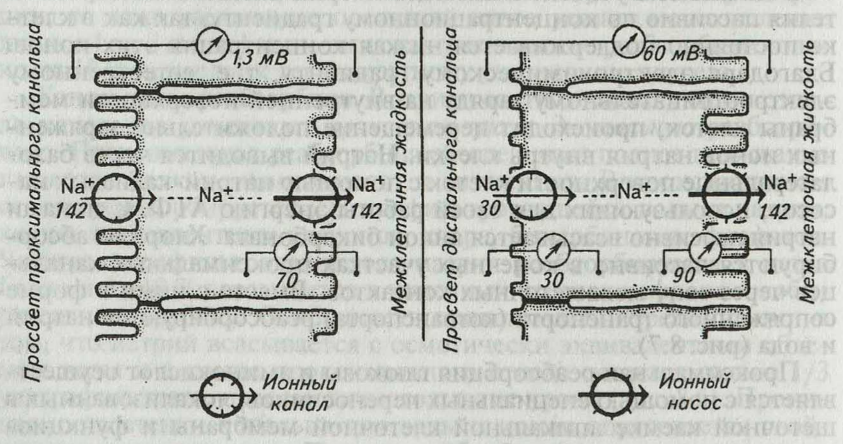


Рис. 8.7. Схема внутриклеточной реабсорбции натрия

Дистальная реабсорбция ионов и воды. В этом отделе нефрона происходит активная реабсорбция около 10 % натрия, что создает значительный градиент осмотического давления между мочой и межклеточной тканью. Хлор всасывается пассивно вслед за натрием. Эпителий дистального канальца в обмен на ионы натрия удаляет в мочу Н-ионы (этот вид ионообменных процессов называется *антипорт*). Наряду с этим в дистальном отделе активно всасываются калий, кальций и фосфаты.

Концентрирование и разведение мочи. Среди позвоночных только у млекопитающих и птиц образуется моча, гиперосмотичная по отношению к плазме крови. В ходе эволюции складывалась различная степень способности к концентрации мочи: при необходимости сберегать воду у пустынных животных моча в 25 раз концентрированнее плазмы крови, а у животных, имеющих свободный доступ к воде (бобр, свинья), концентрирующие возможности выражены весьма умеренно (табл. 8.1.).

8.1. Концентрирующая способность почки

Вид животного	Максимальная осмотическая концентрация мочи, осмоль/л	Отношение концентрации моча/плазма
Бобр	0,52	2
Свинья	1,1	3
Кошка	3,1	10
Австралийская прыгающая мышь	9,4	25

Концентрирование или разведение мочи осуществляется в результате функционирования противоточно-множительной канальцево-сосудистой системы почек (рис. 8.8), которая состоит из канальцев петли Генле и собирательных трубочек, а также нисходящих и восходящих кровеносных капиллярных сосудов, идущих параллельно канальцам.

Концентрирующая способность почки тесно связана с длиной петли Генле. У животных, которые выделяют очень концентрированную мочу, преобладают юкстамедуллярные нефроны с очень длинными петлями, проникающими в почечный сосочек. У животных, слабо концентрирующих мочу (бобр, свинья), петли значительно короче. Процессы транспорта в нисходящем колене усиливаются за счет деятельности восходящего колена, движение мочи в котором происходит в противоположных направлениях.

Предполагается, что стенка восходящего канальца активно реабсорбирует в окружающее межклеточное пространство ионы натрия, обеспечивая гиперосмолярность межклеточной жидкости. Вместе с натрием в качестве противоиона активно переносится хлор. Стенка нисходящего канальца оказывается проницаемой для воды, которая по осмотическому градиенту уходит в гиперто-

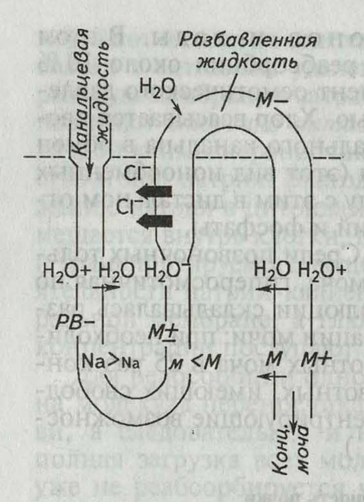


Рис. 8.8. Схема концентрирующего механизма петли Генле

ничную среду межклеточной ткани, но не проницаема для натрия. Поскольку активный транспорт повышает в интерстиции концентрацию осмотически активных веществ (натрия, хлора), то содержимое нисходящего канальца, отдавая воду, становится все более концентрированным. Пройдя поворот петли, канальцевая жидкость подвергается действию насоса, откачивается еще некоторое количество хлора, с которым по осмотическому градиенту дополнительно удаляется некоторое количество воды. Важно отметить, что одиночный эффект ионного транспорта, происходящего в водной петле Генле, умножается по мере того, как все больше воды выходит из петли и все более концентрированная жидкость поступает в ее восходящую часть (рис. 8.9).

Исключительно важную роль играют кровеносные капилляры, параллельные петлям Генле. Эти капилляры вполне проницаемы для воды и растворенных в ней веществ, поэтому концентрация растворенных веществ в просвете сосуда повышается так же, как и в интерстициальной жидкости. Онкотическое давление белков плазмы крови также обеспечивает втягивание воды в кровеносное русло. Таким образом, излишек воды поступает в венозную систему и при необходимости концентрации мочи венозная кровь не-

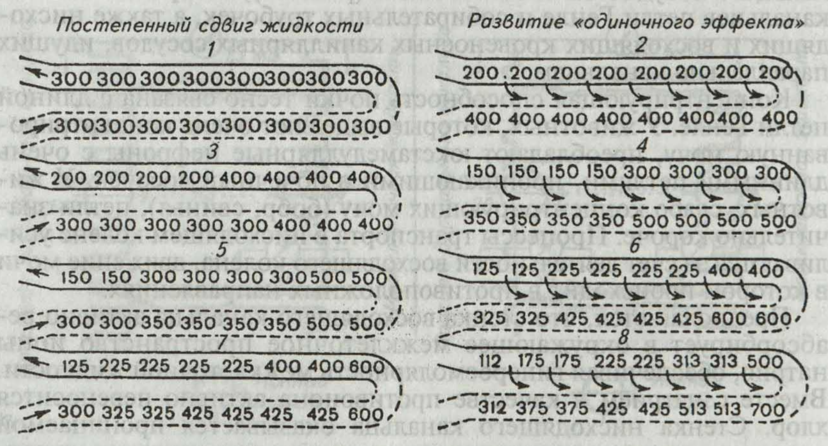


Рис. 8.9. Схема противоточно-поворотного механизма

избежно оказывается более разбавленной по сравнению с притекающей артериальной кровью.

В дистальную часть канальца из восходящего толстого канальца поступает жидкость, обедненная NaCl, который накапливается в интерстициальном пространстве в зоне петли. При входе в собирательную трубку канальцевая жидкость бедна солями натрия, но содержит мочевину. Собирательная трубочка проходит параллельно и, естественно, контактирует с восходящим коленом петли Генле и тоже входит в противоточную систему: ее стенка проницаема для воды, и по мере продвижения мочи вода пассивно уходит в гипертоничное содержимое межклеточной ткани и моча становится все более концентрированной. Мочевина пассивно диффундирует в межклеточное пространство, что значительно повышает осмотическое давление и способствует поступлению воды из просвета канальцев. В тонкой восходящей части петли Генле мочевина по концентрационному градиенту поступает в мочу и далее проникает в дистальные канальцы и собирательные трубочки. За счет этих процессов осуществляется кругооборот мочевины в канальцах, поддерживающий ее высокую концентрацию в мозговом веществе почки. Капилляры, проходящие по мозговому веществу почки параллельно нисходящим канальцам, отдают воду в гиперосмотическое межклеточное пространство и обогащаются натрием и мочевиной. В восходящем капиллярном сосуде натрий и мочевина диффундируют по концентрационному градиенту в ткань мозгового вещества, а вода всасывается в кровь. Конечный результат работы противоточных систем зависит от скоростей движения мочи и крови. Высокая скорость ультрафильтрации или усиление движения крови по восходящим и нисходящим кровеносным сосудам приводят к выделению мочи низкого удельного веса, тогда как замедление скорости движения мочи или крови в мозговом веществе увеличивает концентрирование мочи.

Канальцевая секреция — это процесс перемещения веществ, содержащихся в крови или образующихся непосредственно в клетках почечного эпителия и поступающих в просвет канальцев против концентрационного или электрохимического градиента. С помощью канальцевой секреции из крови в мочу выделяются некоторые ионы (калия, водорода), органические кислоты, основания эндогенного происхождения и поступившие в организм чужеродные вещества (антибиотики, красители, рентгенконтрастные препараты и др.). Секреторные процессы в различных отделах нефрона функционально различаются. Органические соединения секретируются с помощью специальных переносчиков в проксимальных отделах. Водородных ионов выделяется больше в проксимальном отделе, калия — в дистальных канальцах, а аммиак — как в проксимальном, так и в дистальном отделе.

Некоторые вещества, имеющие диагностическое значение и инъецируемые внутривенно (парааминогиппуровая кислота ПАГ),

за одно прохождение крови по почечному кругу удаляются полностью путем секреции. Рассматривая на примере ПАГ участие секреторного процесса в транспорте органических соединений, следует указать на наличие специального переносчика, локализованного на наружной поверхности мембраны клетки проксимального канальца, обращенной к межклеточному пространству. В присутствии ПАГ образуется комплекс, который подвергается транслокации (перемещению) через мембрану и уже на внутренней поверхности мембраны диссоциирует, освобождая ПАГ, а свободный переносчик возвращается на внешнюю поверхность мембраны. Это энергозависимый процесс, требующий непрерывной поставки АТФ к зоне активного транспорта, и нарушение окислительного фосфорилирования в митохондриях, расположенных в примембранной области, прекращает процесс секреции. Максимальный уровень секреции определяется числом молекул переносчика, способных участвовать в переносе транспортируемого вещества.

Рассматривая процессы выведения калия с мочой, необходимо отметить, что за 1 сут почки выделяют около 90 ммоль калия. В физиологических условиях практически весь профильтрованный калий реабсорбируется в проксимальном отделе, но дистальные сегменты нефрона способны как реабсорбировать, так и секретировать калий. Баланс между процессами реабсорбции и секреции в дистальном отделе определяет общую экскрецию с мочой этого катиона. Реабсорбция обеспечивается наличием разности электрических потенциалов на люменальной (обращенной в просвет канальца) мембране, а секреция — различиями в концентрации калия между внутриклеточным пространством и просветом канальца, трансэпителиальной разностью потенциала и особенностями проницаемости люминальной канальцевой мембраны. При этом высокая концентрация внутриклеточного калия, создаваемая за счет натрий-калиевой помпы, локализованной в базолатеральной мембране клетки, по градиенту концентрации стремится сравняться с низкой канальцевой концентрацией.

На дистальных сегментах мембраны клеток значительная разница электрических потенциалов, причем специфику транспортных процессов определяет и значительная трансэпителиальная разность потенциалов. В нормальных условиях эта разность электрических потенциалов препятствует секреции калия в просвет канальца, противодействуя его перемещению под влиянием разности концентраций. Но при повышении внутриканальцевой концентрации неадсорбированных анионов (карбонатов и сульфатов) разность электрических потенциалов изменяется, что благоприятствует секреции калия.

Многие ненужные для организма вещества тоже могут выводиться благодаря канальцевой секреции — это относится к фенольным соединениям и продуктам их детоксикации. Быстро

удаляются за счет канальцевой секреции пенициллин и его производные, поэтому для поддержания терапевтических концентраций их необходимо постоянно вводить.

Гормоны и симпатическая нервная система влияют на секреторные процессы в почке, изменяя кровоток в постгломерулярных капиллярах почки или метаболическую активность клеток эпителия канальцев.

8.4. ГОМЕОСТАТИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК

Почки — это основной орган, обеспечивающий постоянство объема и состав внутренней среды, и прежде всего крови. Реализацию гомеостатической функции осуществляют специальные рефлекторные системы, включающие специализированные рецепторы (оценивающие объем циркулирующей крови — волюморецепторы, осморецепторы, ионорецепторы), системы переработки информации (нервные центры) и «командные» структуры, опосредующие свое влияние на ткань почки за счет эфферентных нервов и гормональных влияний.

Осморегуляция. При избыточном содержании воды в крови концентрация осмотически активных веществ снижается и осмотическое давление крови падает, что улавливается как центрально расположенными осморецепторами в области супраоптических ядер гипоталамуса, так и периферическими рецепторами почек, печени, селезенки. В результате существенно снижается выработка антидиуретического гормона (АДГ) и его поступление в кровь из нейрогипофиза, что приводит к усилению выделения воды почкой за счет образования менее концентрированной мочи. Обезвоживание организма приводит к увеличению концентрации осмотически активных веществ. В результате активируются осморецепторы, усиливается продукция и выведение АДГ, возрастает канальцевая реабсорбция воды, включается механизм концентрации мочи, уменьшается мочеотделение.

Волюморегуляция. Объем внутрисосудистой жидкости оценивается рецепторами, реагирующими на изменение тонуса сосудистой стенки. В области низкого давления от рецепторов левого и правого предсердия импульсы передаются в ЦНС по афферентным волокнам блуждающего нерва. При увеличении объема крови (внутрисосудистой циркулирующей жидкости) повышается импульсация с волюморецепторов, что вызывает экскрецию натрия и воды. Одновременная активация волюмо- и осморецепторов приводит к усилению выведения воды, уменьшая ее реабсорбцию.

Ионорегуляция. Данные о наличии рецепторов, оценивающих содержание натрия (введение в область III желудочка гипертонического раствора хлорида натрия вызывает антидиурез, а гиперто-

нических растворов сахара такого эффекта не вызывает), указывают на возможность избирательной оценки концентраций отдельных ионов и адекватной реакции выделительной системы в ходе рефлекторных реакций. Известны гормоны, регулирующие реабсорбцию и секрецию отдельных ионов в различных отделах нефрона. Реабсорбция натрия возрастает в дистальных отделах почечных канальцев под влиянием гормона надпочечника *альдостерона*, который в отношении калия оказывается веществом, стимулирующим его удаление с мочой. Известно, что альдостерон связывается с клетками дистального и собирательного сегментов почек и может увеличивать реабсорбцию натрия путем синтеза РНК и одного или более специфических белков. В результате может непосредственно стимулироваться механизм активного транспорта натрия, увеличиваться проницаемость для натрия мембраны клеток, обращенных в просвет канальца, или стимулироваться клеточный метаболизм и возрастать поставка энергии для транспортных процессов. Выделение калия уменьшается под действием инсулина.

Снижение концентрации кальция в крови вызывает выделение паращитовидными железами *паратгормона*, благодаря которому увеличивается реабсорбции этого иона в почечных канальцах. Дистальный отдел нефрона представляет собой главный участок, где осуществляется действие паратиреоидного гормона. Гиперкальциемия стимулирует секрецию щитовидной железой *тирокальцитонина*, который снижает концентрацию кальция в крови за счет усиления его экскреции почкой и мобилизации в костной ткани. В почечных канальцах регулируется также уровень реабсорбции магния, хлора, фосфатов, сульфатов и других ионов.

Регуляция кислотно-щелочного равновесия. Концентрация ионов водорода в моче может существенно меняться в сторону снижения (до 4) или возрастания (до 8,0), что призвано обеспечить постоянство pH плазмы крови на уровне 7,36. Механизм удаления ионов водорода (закисления мочи) обеспечивается процессами секреции этого иона в просвет канальцев. Наличие в апикальной плазматической мембране фермента карбоангидразы обеспечивает гидратацию двуокиси углерода и образование угольной кислоты, которая сразу диссоциирует на ион водорода и бикарбонатный ион.

Водородные ионы секретируются в канальцевую жидкость, а образованные бикарбонатные ионы возвращаются в плазму, т. е. секреция H^+ соответствует образованию бикарбонатов в плазме. Поступающий из плазмы крови в ходе ультрафильтрации $NaHCO_3$ взаимодействует с ионами водорода, секретированными клетками, что приводит к образованию диоксида углерода (рис. 8.10). В просвете канальцев ионы водорода способны связываться и с фосфатами, и с другими анионами, что приводит к экскреции с мочой титруемых кислот, а в плазме крови увеличивается уровень оснований. Кроме того, аммиак, выделяющийся в кровь как конечный продукт

белкового обмена, также способен связываться с ионами водорода с образованием иона аммония. Аммиак связывает кислые продукты, выделяемые с мочой, образует аммонийные соли и, удаляясь за пределы организма, замещает натрий и калий. Аммиак, используемый для нейтрализации кислой мочи, образуется в почках из аминокислоты глутамина за счет функционирования фермента глутаминазы, которая активируется в случаях необходимости коррекции реакции мочи. В итоге почки стабилизируют концентрацию ионов водорода в плазме крови: при снижении резервной щелочности крови выделяется кислая моча, а при алкалозе — более щелочная.

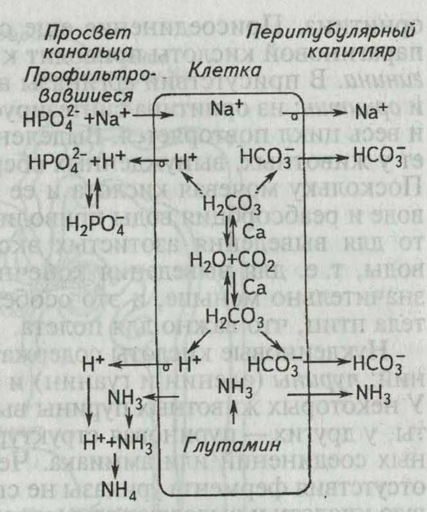


Рис. 8.10. Образование титруемой кислотности и ионов аммония в почечном канальце

Таким образом, количество экскретированных водородных ионов с мочой — суммарная экскреция H^+, может быть представлена следующим выражением:

Суммарная экскреция $H^+ = NH_4$ + титруемая кислотность HCO_3 мочи.

Обычно общее количество экскретированных ионов водорода равняется водородной нагрузке. Суммарная экскреция H^+ может отсутствовать или иметь отрицательное значение, что происходит при бикарбонатной нагрузке (высоком содержании цитратов в корме), цитраты метаболизируются до бикарбонатов и моча приобретает щелочную реакцию.

Экскреция. Через почку выводится большая часть конечных продуктов обмена веществ. Особенно это важно для метаболизма белков и нуклеиновых кислот, в ходе которого образуются различные продукты азотистого обмена. В процессе превращения аминокислот аминогруппа ($-NH_2$) удаляется путем дезаминирования и образует аммиак (NH_3), который выделяется в виде аммонийных солей или используется в синтезе азотсодержащих соединений — мочевины и мочевой кислоты.

Синтез мочевины осуществляется в последовательных ферментативных реакциях, составляющих орнитиновый цикл. Аммиак и двуокись углерода, конденсируясь с фосфатом, образуют *карбомоилфосфат*, который используется для синтеза *цитруллина* из

орнитина. Присоединение еще одной молекулы аммиака из аспарагиновой кислоты приводит к образованию аминокислоты *аргинина.* В присутствии аргиназы аргинин распадается на *мочевину* и *орнитин*; из орнитина синтезируется новая молекула цитруллина, и весь цикл повторяется. Выделение мочевой кислоты преобладает у животных, вынужденных сберегать воду (рептилии и птицы). Поскольку мочевая кислота и ее соли очень плохо растворимы в воде и реабсорбция воды приводит к выпадению плотного осадка, то для выведения азотистых экскретов расходуется очень мало воды, т. е. для выведения конечных продуктов обмена ее нужно значительно меньше, и это особенно важно для снижения массы тела птиц, что важно для полета.

Нуклеиновые кислоты содержат две группы азотистых соединений: *пурины* (аденин и гуанин) и *пиримидины* (цитозин и тимин). У некоторых животных пурины выделяются в виде мочевой кислоты, у других — пуриновая структура расщепляется до промежуточных соединений или аммиака. Человек и высшие обезьяны из-за отсутствия фермента уриказы не способны метаболизировать мочевую кислоту и выделяют ее с мочой, остальные же млекопитающие обладают этим ферментом и преобразуют мочевую кислоту в аллантоин. Среди собак у долматинского дога обнаружено интенсивное выделение мочевой кислоты, но не из-за отсутствия уриказы, а как следствие наследственного почечного дефекта, препятствующего канальцевой реабсорбции, а, возможно, экскреции мочевой кислоты путем активного канальцевого транспорта.

Гормонопоэз. Почки вырабатывают ряд физиологически активных веществ, поступающих в кровоток и участвующих в системных реакциях организма, что подтверждает их эндокринную функцию. Гранулярные клетки юкстагломерулярных нефронов способны синтезировать и выделять в кровь *ренин* — протеолитический фермент, который в плазме крови отщепляет от ангиотензиногена декапептид ангиотензин I, затем от ангиотензина I отщепляются еще две аминокислоты, и образуется весьма активное соединение ангиотензин II. Ангиотензин II вызывает сужение сосудов, стимулирует секрецию альдостерона и антидиуретического гормона и усиливает почечную реабсорбцию натрия, а также участвует в формировании чувства жажды (рис. 8.11).

Секреция альдостерона призвана повышать реабсорбцию натрия и экскрецию калия в дистальном отделе нефрона. По принципу обратной отрицательной связи секреция ренина ингибируется ангиотензином II и антидиуретическим гормоном, но вместе с этим секреция ренина существенно зависит от состояния барорецепторов почки, содержания натрия в начальной части канальцев и симпатических нервных влияний. Таким образом, уровень активности ренина плазмы снижается при увеличении объема внеклеточной жидкости, солевой нагрузке, избытке минералкортикоидов и гиперкалиемии. Повышение уровня содержания рени-

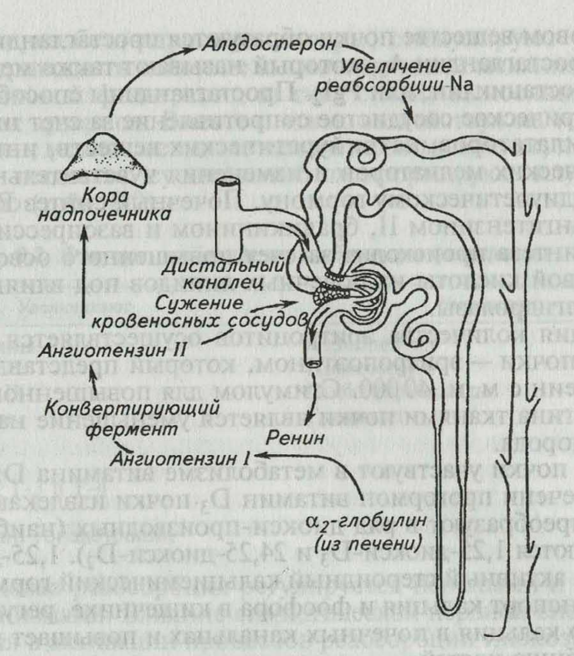


Рис. 8.11. Схема взаимодействия системы ангиотензина и альдостерона

на развивается при уменьшении объема внеклеточной жидкости, ограничении соли, потере жидкости (рвота, понос, диуретики), гипокалиемии, избытке катехоламинов и при увеличении содержания в плазме крови ренин-субстрата за счет усиленного синтеза в печени. Глюкокортикоиды и половые стероидные гормоны способны повысить уровень ангиотензиногена до концентраций, активирующих ренин.

Калликреиновая система во многом схожа с рениновой. Калликреин представляет собой пептидазу, воздействующую на α_2-глобулин (киниген) с образованием кинина. Термин 1 кинин 0 относится к трем биологически активным пептидам: метионил-глицил-брадикинину, лизил-брадикинину и брадикинину. Кинины — это мощные вазодилататоры. Почечная калликреиновая система является локальной гормональной системой, вовлеченной в регуляцию кровотока и экскрецию натрия. Калликреин синтезируется в корковом веществе почки и обеспечивает продукцию мощного сосудорасширяющего вещества каллидина. Известно, что калликреин почек освобождается и поступает в кровь под влиянием высокого артериального давления, ацетилхолина, простагландина, дофамина, низких доз норадреналина, ангиотензина II, минералкортикоидов и при быстром увеличении объема жидкости, циркулирующей в организме.

В мозговом веществе почки образуются простагландины, в том числе и простагландин A_2, который называют также медуллином, а также простациклин, или PgI_2. Простагландины способны влиять на периферическое сосудистое сопротивление за счет их действия как вазодилататоров, натрийуретических веществ, ингибиторов адренергических медиаторов и изменения чувствительности клеток к антидиуретическому гормону. Почечный синтез PgI_2 стимулируется ангитензином II, брадикинином и вазопрессином. Увеличение синтеза происходит за счет повышенного освобождения арахидоновой кислоты из почечных липидов под влиянием фермента ацилгидролазы.

Регуляция количества эритроцитов осуществляется одним из гормонов почки — эритропоэтином, который представляет собой гликопротеин с м. м. 40 000. Стимулом для повышенного синтеза эритропоэтина тканями почки является уменьшение напряжения в ней кислорода.

Клетки почки участвуют в метаболизме витамина D: образующийся в печени прогормон витамин D_3 почки извлекают из кровотока и преобразуют в ряд диокси-производных (наиболее важными являются 1,25-диокси-D_3 и 24,25-диокси-D_2). 1,25-диокси-D_3 как весьма активный стероидный кальциемический гормон увеличивает транспорт кальция и фосфора в кишечнике, регулирует реабсорбцию кальция в почечных канальцах и повышает минеральную резорбцию костей.

Метаболизм. Помимо обеспечения собственных энергетических затрат при выполнении специфических функций почки участвуют в обмене веществ, призванном поддерживать гомеостаз. В почке имеется система новообразования глюкозы — глюконеогенез. При длительном голодании из почек в кровоток может поступать до половины общего количества глюкозы. Поступающие при фильтрации в просвет канальцев низкомолекулярные белки и пептиды расщепляются клетками канальцев до аминокислот, которые через базолатеральную мембрану возвращаются в кровоток. В ткани почки синтезируется один из важных компонентов биомембран фосфатидилинозит, а свободные жирные кислоты включаются в состав триглицеридов и фосфолипидов, которые кровотоком поставляются к местам депонирования или утилизации.

8.5. РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ ОБРАЗОВАНИЯ МОЧИ

Оценивая факторы, регулирующие функционирование почки, следует учитывать, что начальный этап мочеобразования — ультрафильтрация зависит от тонуса приносящих и выносящих артериол и артериального давления. Наряду с прямым воздействием на тонус сосудов несомненно влияние симпатической нервной системы на клетки юкстагломерулярных нефронов. Катехоламины,

действуя через бета-адренорецепторы, стимулируют секрецию ренина и приводят в действие ангиотензинный механизм регуляции клубочковой фильтрации за счет спазма выносящих и (или) приносящих артериол. Вместе с этим, воздействуя на тонус сосудов клубочка, меняя состояние мезангиальных клеток, подоцитов, различные вещества существенно преформируют клубочковую фильтрацию (табл. 8.2).

8.2. Факторы, влияющие на клубочковую фильтрацию

Увеличивают	Уменьшают
Простагландины	Атриопептид
Вазопрессин	Прогестерон
Ангиотензин II	Глюкокортикоиды
Норадреналин	Глюкагон
Адреналин	
Окситоцин	
Лейкотриены Т-3 и Т-4	
Паратирин	
Хорионический гонадотропин	

Канальцевая реабсорбция регулируется нервными и гуморальными механизмами. Влияние симпатической нервной системы, выражающееся в активации процессов реабсорбции глюкозы, натрия, воды и фосфатов, обеспечивается включением аделатциклазной системы и реализуется через вторичные посредники (цАМФ). Острая денервация почки приводит к натрийурезу и усилению диуреза. Для симпатической нервной системы существенным является и изменение тонуса кровеносных сосудов мозгового вещества, включающихся в составе противоточной системы в процессы концентрирования мочи.

В основном изменение канальцевой реабсорбции электролитов и воды осуществляется за счет механизмов эндокринной регуляции (табл. 8.3).

8.3. Факторы, регулирующие канальцевую реабсорбцию

Увеличивают	Уменьшают
Простагландины	Вазопрессин
Атриопептид	Ангиотензин II
Кинины	Инсулин
Паратирин	Эстрогены
Кальцитриол	Хорионический гонадотропин
Лейкотриены Т-3 и Т-4	
Эпифизарный экстракт	

Один из наиболее эффективных регуляторов процессов реабсорбции — антидиуретический гормон вазопрессин синтезируется в ядрах гипоталамуса и выделяется в кровь из нейрогипофиза.

Попадая с кровотоком в почку, вазопрессин взаимодействует с рецептором V-2 на базолатеральной поверхности клеток и, активируя аденилатциклазу, обеспечивает образование цАМФ. Циклический АМФ в зоне апикальной мембраны способен активировать цАМФ-зависимые протеинкиназы, что, в свою очередь, приводит к образованию значительных количеств внутриклеточных вакуолей, переносящих большие потоки воды от апикальной поверхности к базолатеральной мембране. В таком внутриклеточном транспорте вода вакуолей не смешивается с внутриклеточной водой, что предохраняет клетку от набухания. Аналогичным образом проходящий через клетку канальца натрий не смешивается с общим натрием клетки, а формирует транспортный фонд, который определяется процессами входа иона в клетку, переноса его через цитоплазму и энергообеспеченности ионных насосов.

Участие аденилатциклазной системы в транспорте натрия через эпителий канальцев связано с влиянием циклических нуклеотидов на деятельность ионных насосов, локализованных на базолатеральной поверхности клетки и ответственных за удаление этого иона за пределы клетки в межклеточное пространство. Эффект вазопрессина потенциируется теофиллином, который блокирует фосфодиэстеразу, разрушающую цАМФ, что в конечном счете приводит к повышению ее внутриклеточной концентрации. Антагонистом вазопрессина в данном случае является простагландин Е, который снижает внутриклеточное содержание цАМФ (рис. 8.12).

Альдостерон — гормон коры надпочечника из группы минералкортикоидов (стероидный гормон) проникает в ядро клетки и связывается с хроматином. Альдостерон стимулирует синтез в ядре РНК, в результате чего активируется синтез белков, ответственных за транспорт натрия. Транспортные возможности в данном случае повышаются за счет увеличения натриевой проницаемости апикальной мембраны клетки и стимуляции работы натриевого насоса. В дистальных канальцах вазопрессин активирует ферменты гиалуронидазы, которые выходят из клеток, расщепляют гликозоаминогликаны основного межклеточного вещества, увеличивают расстояния между клетками и обеспечивают межклеточный пассивный транспорт воды по осмотическому градиенту.

Эндокринная регуляция деятельности почки проявляется в виде следующих физиологических процессов:

повышение проницаемости мембран дистальных отделов нефрона для воды (вазопрессин, пролактин, хориогонический гонадотропин);

изменение клеточных рецепторов к вазопрессину (паратирин, кальцитонин, кальцитриол, простагландины, альдостерон);

изменение осмотического градиента интерстиция мозгового слоя почки (паратирин, кальцитриол, тиреоидные гормоны, инсулин, вазопрессин);

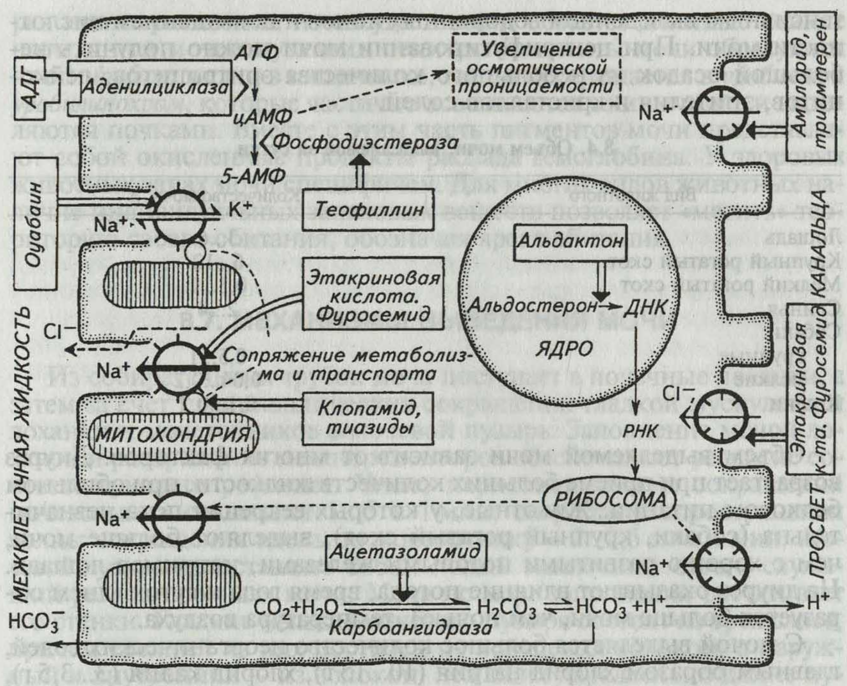


Рис. 8.12. Клеточные механизмы действия диуретиков и гормонов

изменение активного транспорта натрия и хлорида (альдостерон, вазопрессин, атриопептид, прогестерон, глюкагон, кальцитонин, простагландины);

повышение осмотического давления канальцевой мочи (контринсулярные гормоны);

изменение кровотока по прямым сосудам мозгового вещества (ангиотензин-II, кинины, простагландины, паратирин, вазопрессин, атриопептид).

8.6. СОСТАВ И СВОЙСТВА КОНЕЧНОЙ МОЧИ

В сутки у различных животных образуется от 0,3 до 20 л мочи, что составляет 65...80 % выпитой жидкости (табл. 8.4). Плотность мочи обычно колеблется в пределах 1,005...1,025. Реакция мочи зависит от характера кормления: при рационе, богатом углеводами, моча более щелочная, а при преимущественно белковом питании кислая. Кроме того, pH мочи зависит от уровня метаболизма: нарушение окислительных процессов, накопление недоокисленных продуктов приводит к ацидозу, который компенсируется ин-

тенсивным выведением водородных ионов и повышением кислотности мочи. При центрифугировании мочи можно получить небольшой осадок из небольшого количества эритроцитов, лейкоцитов, эпителия и кристаллов солей.

8.4. Объем мочи, выделяемой за сутки

Вид животного	Количество мочи, л
Лошадь	3...6
Крупный рогатый скот	6...12
Мелкий рогатый скот	0,5...1
Свинья	2...4
Собаки:	
крупные	0,5...1
мелкие	0,04...0,2
Кошки	0,1...0,2

Объем выделяемой мочи зависит от многих факторов. Диурез возрастает при приеме больших количеств жидкости, при обильном белковом питании. Животные, у которых секреция пота незначительна (собаки, крупный рогатый скот), выделяют больше мочи, чем с хорошо развитыми потовыми железами, например лошади. На диурез оказывают влияние погода, время года и суток (днем образуется больше мочи, чем ночью), температура воздуха.

С мочой выделяется большое количество неорганических солей, главным образом хлорид натрия (10...15 г), хлорид калия (3...3,5 г), сернокислые соли (2,5 г), фосфорнокислые соли (2,55 г). В моче может происходить кристаллообразование. Кристаллы солей представлены в основном шестью минералами: вевелит ($CaC_2O_4 \cdot H_2O$), веделлит ($CaC_2O_4 \cdot 2H_2O$), апатит ($Ca_5(PO_4)_3(OH, CO_3)F, Cl$), струвит ($MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$), аморфный фосфат кальция, мочевая кислота ($C_5H_4N_4O_3$).Оксалаты вевеллит и веделлит образуют поликристаллические агрегаты игольчатой и дипирамидальной формы. Мочекислые кристаллы по форме весьма разнообразны — от игольчатой до кокковидной. Фосфатсодержащие мочевые кристаллы струвиты и апатиты имеют таблитчатую и пластинчатую формы.

Белок и глюкоза в конечной моче отсутствуют, а содержание аминокислот не превышает следовых количеств. С мочой выводятся органические кислоты, витамины (в незначительных количествах), биогенные амины и продукты их обмена, стероидные гормоны и их производные, ферменты и пигменты, определяющие специфический цвет мочи. Цвет мочи зависит от ее концентрации: менее концентрированная имеет светло-желтый или зеленоватый цвет, а при повышении концентрации интенсивность желтой или зеленой окраски возрастает. Непарнокопытные выделяют слизистую, мутную (за счет взвешенных кристаллов углекислого кальция) темно-зеленую мочу. Наличие муцина, особенно у непарнокопытных, определяет значительную вязкость мочи, кото-

рая при переливании из сосуда в сосуд образует длинные тонкие нити, а при мочеиспускании пенится. Пигменты мочи образуются из *билирубина* желчи в кишечнике, где он превращается в *уробилин* и *уробилинохром*, которые частично всасываются в кишечнике и выделяются почками. Вместе с этим часть пигментов мочи представляют собой окисленные продукты распада гемоглобина. У здоровых животных запах мочи специфичен. Для многих видов животных наличие индивидуальных запаховых веществ позволяет «метить» территорию своего обитания, обозначая ареал обитания.

8.7. МЕХАНИЗМЫ ВЫВЕДЕНИЯ МОЧИ

Из собирательных трубок моча поступает в почечные лоханки, а затем за счет перистальтических сокращений гладкой мускулатуры лоханки и мочеточников в мочевой пузырь. Заполнение мочой лоханок и раздражение механорецепторов обеспечивают развитие соответствующего рефлекса. Число перистальтических сокращений мочеточника составляет 1...5 в 1 мин; скорость распространения волны сокращения вдоль по мочеточнику — 2...2,5 см в 1 мин. *Мочевой пузырь* представляет собой полый мышечный орган, служащий резервуаром для мочи. Моча по мере заполнения растягивает его стенки. Гладкие мышцы мочевого пузыря состоят из трех слоев, причем средний из них построен из кольцевых волокон, а наружный и внутренний — из волокон, лежащих параллельно длине пузыря. В месте выхода мочеиспускательного канала из пузыря кольцевая мускулатура образует утолщение, охватывающее начальную часть канала — *сфинктер*. У самцов перепончатая часть мочеиспускательного канала окружена поперечнополосатой мышцей, являющейся наружным сфинктером. У самок роль этих мышц выполняет кольцевая мускулатура стенки мочеиспускательного канала.

Функционирование мочевого пузыря контролирует симпатическая и парасимпатическая нервные системы. Опорожнение мочевого пузыря происходит периодически. Симпатические нервные волокна, выходящие из заднего брыжеечного ганглия, распределяются в мышцах мочевого пузыря. При возбуждении симпатической системы мышцы стенки пузыря расслабляются, а сфинктеры (внутренний и наружный) остаются в сокращенном состоянии — происходит наполнение мочевого пузыря мочой. При определенной степени растяжения и достижении внутрипузырного давления (12...15 мм вод. ст.) начинаются позывы к мочеиспусканию. В рефлекторном акте мочеиспускания участвуют крестцовые отделы спинного мозга. Эфферентные импульсы из спинального центра по парасимпатическим нервным волокнам обеспечивают сокращения гладких мышц стенки пузыря, расслабление двух сфинктеров его шейки и мочеиспускательного канала, что способствует удалению мочи из пузыря. Движение мочи по моче-

испускательному каналу рефлекторно стимулирует сокращение мочевого пузыря. Центр мочеиспускания находится под влиянием импульсов, приходящих от центров продолговатого и среднего мозга, а также от коры больших полушарий головного мозга. Доказательством этому служит возможность волевой задержки акта мочеиспускания, а также произвольное мочеиспускание.

У птиц моча по двум мочеточникам из почек попадает в клоаку, где смешивается с калом. Присутствие мочи в каловых массах обнаруживается по включениям белой хлопьевидной массы, состоящей в основном из мочевой кислоты (до 70 % выделяемого азота), мочевины, аммиака, гуанина и креатина. Суточная порция мочи у кур около 1 л, а у гусей до 2 л.

8.8. ВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ КОЖИ

Кожа помимо механической защиты выполняет исключительно важную функцию — выделение целого ряда соединений: пота, жиропота, кожного сала. Потовыделение имеет особое значение в процессах терморегуляции: при потере кожей воды (*кожной перспирации*) существенно снижается температура тела. Вместе с этим с потом удаляются неорганические и органические вещества. Потовые железы имеют трубчатое строение и располагаются в подкожной соединительной ткани в виде своеобразных клубочков. Выводные протоки открываются на поверхности кожи, формируя своеобразную потовую пору. У лошадей и овец потовые железы распределяются по всему телу, а у коров и свиней сосредоточены в области головы. Пот представляет собой водянистый секрет (плотность 1,005...1,021; pH 6,0...6,8), содержащий в основном хлориды, а также фосфаты и сульфаты. Органические вещества пота представлены белками, мочевиной, мочевой кислотой, креатинином, аммиаком, ЛЖК, пигментами и витаминами. Одно из наиболее значимых органических веществ пота — молочная кислота содержится в достаточно высоких концентрациях: от 40 до 150 мм. Пот лошади отличает высокая плотность 1,021; его вязкость равна 1,2, а рефракция — 1,350; содержание общего азота составляет 281 мг%, белков — 0,71 %, альбуминов — 0,15, глобулинов — 0,55, мочевины — 0,14 %. Клеточные механизмы секреции пота включают в себя выход межклеточной жидкости по межклеточным пространствам и активный транспорт ионов через клетки эпителия потовых желез. Примечательно, что в образцах изолированных потовых желез содержится высокоактивная Na^+/K^+-АТФаза, что объясняет значительные изменения транспорта катионов при стимуляции потоотделения. Кроме того, в условиях стимуляции выделения пота происходит существенное изменение конфигурации межклеточных пространств, содержащих межклеточную жидкость, причем пред-

полагается активная роль межклеточного контакта в перемещении этой жидкости в просвет протока железы.

Раздражителем при потоотделении служит температура окружающей среды. При температуре, близкой к уровню температурного комфорта, потоотделение ничтожно, а при ее повышении возбуждаются терморецепторы кожи и через задние корешки возбуждение поступает в боковые рога спинного мозга, где находятся центры симпатической нервной системы. Центральные механизмы терморегуляции располагаются в гипоталамусе, который реагирует как на снижение, так и на повышение температуры и включает спинальные центры потоотделения, расположенные сегментарно вдоль всего спинного мозга соответственно локализации ганглиев симпатического отдела. Нейроны этих ганглиев образуют аксоны, которые являются симпатическими нервными волокнами, иннервирующими потовые железы. Регуляция потоотделения предполагает участие холинергического и адренергического механизмов. Эти нервы представляют собой отростки клеток, расположенных в симпатических ганглиях, особенностью этих волокон является преимущественный холинергический механизм их воздействия на эффекторные структуры.

Весьма интересным оказывается результат денервации кожных желез: в условиях аутотрансплантации участков кожи концевые отделы потовых желез расширены, клетки эпителия уплощены и проявляют склонность к дегенерации. Эти морфологические данные и результаты физиологических экспериментов указывают на то, что интенсивность потообразования зависит от сосудистых реакций. Вазодилатация обеспечивает интенсивное поступление «предшественников» пота и усиление транспортных процессов в клетках секреторного эпителия. Наряду с этим удаление секрета из просвета железы осуществляется сократительными элементами железы, которые располагаются на контрлюменальной стороне эпителиального слоя. Эти сократительные клетки реагируют на адренергические влияния, а выброс катехоламинов в кровь при эмоциональном возбуждении приводит к выведению ранее синтезированной потовой жидкости («холодный пот»).

Сигналом к началу интенсивного образования и выделения пота служит температура окружающей среды либо изменения температуры тела при интенсивной мышечной нагрузке. Повышение температуры приводит к возбуждению терморецепторов, затем через задние корешки возбуждение поступает в боковые рога спинного мозга, где и находятся центры симпатической нервной системы. Наряду с этим данные периферической термометрии оцениваются ЦНС с целью поддержания температурного гомеостаза (см. гл. 10).

Секреция кожного сала осуществляется специальными железами альвеолярного типа, в которых за счет голокриновой секреции развивающиеся клетки подвергаются жировому перерождению,

отторгаются молодыми клетками и вытесняются в выводной проток в виде жира или восковидного секрета. Альвеолы сальных желез оплетают типичные миоэпителиальные клетки, которые в первую очередь реагируют на денервацию, и дегенеративные изменения происходят прежде всего в них. Иннервация сальных желез осуществляется симпатическими нервными волокнами. Очевидно, что нарушение секреторного процесса в сальных железах и удаление ранее образованного жирового секрета связано прежде всего с нарушением деятельности всего структурно-функционального комплекса сальной железы. Секрет сальных желез — кожное сало состоит из ненасыщенных жирных кислот и эфиров холестерина.

Выделившееся из протоков, расположенных в основном у корня волоса, кожное сало распределяется по волосу и покрывает его в виде защитной смазки. В момент выделения жидкое кожное сало в последующем загустевает и, смешиваясь с потом, разлагается с образованием летучих жирных кислот, обладающих специфическим запахом. Смесь пота и кожного сала называют *жиропотом*. Жиропот предохраняет волосы от намокания и загрязнения; у овец обеспечивает образование руна. Количество жиропота составляет от 7 до 30 % общей массы шерсти и зависит от породы, сезона года, климата, условий содержания и кормления. Кожное сало, покрывая кожу, защищает роговой слой эпидермиса от высыхания и образования трещин.

У птиц, особенно водоплавающих, отсутствуют потовые и сальные железы, а их функцию выполняет копчиковая железа, расположенная над 6—7-ми хвостовыми позвонками. Железа покрыта плотной капсулой, крупные кровеносные сосуды подходят к ней с вентральной стороны. Латерально к капсуле копчиковой железы располагаются пучки поперечно-полосатых мышечных волокон, которые, сокращаясь, способствуют произвольному выдавливанию секрета. У водоплавающих железа развита значительно лучше, чем у других птиц. Секрет копчиковой железы представляет собой густую жидкость светло-желтого цвета со слабым запахом гусиного сала и со слабощелочной реакцией (pH 7,17...7,18), которая состоит в основном из липидов, а также белков и некоторых минеральных веществ. Секрет копчиковых желез обладает бактериостатическими свойствами по отношению к грамположительной и грамотрицательной микрофлоре.

Глава 9
ФИЗИОЛОГИЯ РАЗМНОЖЕНИЯ

●

9.1. ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ И ПОЛОВАЯ ЗРЕЛОСТЬ

Размножение — это способность живых существ воспроизводить себе подобных. Воспроизведение потомства — важнейшая функция живых существ, обеспечивающая сохранение вида: проявляется у млекопитающих и птиц не сразу после рождения, а только при достижении ими половой зрелости. После наступления *половой зрелости*, т. е. приобретения самками и самцами способности к размножению, в их организме начинают происходить завершающие этапы *гаметогенеза* — образования мужских и женских половых клеток, которые продолжаются в течение всей репродуктивной жизни животных. В период полового созревания организм животного претерпевает сложную морфофункциональную перестройку, ведущую к новому физиологическому состоянию. С наступлением половой зрелости половые железы начинают усиленно вырабатывать гормоны — эстрогены и андрогены, регулирующие процессы сперматогенеза и оогенеза, приводящие к появлению у животных полового возбуждения и способности к половому акту (коитусу). Половые гормоны стимулируют развитие не только половой системы, но и вторичных половых признаков (молочных желез у самок), а также участвуют в регуляции обмена веществ, приводя к формированию у половозрелых животных характерных внешних признаков и поведенческих реакций, присущих мужской или женской особи.

Сроки наступления половой зрелости зависят от многих факторов и прежде всего от вида, породы, пола животных, климата, условий кормления, ухода и содержания, продолжительности светового периода, температуры окружающей среды, наличия нейросексуальных раздражителей (общение между разнополыми животными, контакт самок с самцом-пробником). Например, у овец больше, чем у других животных, сроки проявления половой зрелости зависят от породы: половое созревание у ярок романовской породы наступает в возрасте 4...4,5 мес, а у ярок каракульской породы — только в 18 мес. У свиней половое созревание наступает раньше при кратковременном повышении уровня кормления (особенно при использовании рационов с высоким содержанием белков), оптимальном режиме содержания и в присутствии хряка. Сезон рождения существенно влияет на сроки полового созрева-

ния кобыл и ярок. Если ярочка родилась зимой или в начале весны, то при нормальном развитии охота у нее проявится осенью (т. е. в возрасте 6...8 мес), а если поздней весной, то первая охота наступит у нее только в начале осени следующего года (т. е. на втором году жизни).

У сельскохозяйственных животных половое созревание значительно опережает общую физиологическую зрелость. Половая зрелость проявляется всегда раньше, чем заканчивается основной рост и развитие животного, поэтому ее наступление еще не свидетельствует о готовности организма к воспроизводству потомства. Использование животных для воспроизведения сразу после наступления половой зрелости отрицательно сказывается не только на здоровье самих животных, но и на их потомстве. Зародыши в несформировавшемся материнском организме недополучают необходимые для своего развития вещества. У слишком молодых самок еще недостаточно развиты половая система, молочная железа, костный таз, что ведет к тяжелым родам, различным родовым и послеродовым осложнениям.

Обычно сельскохозяйственных животных используют для воспроизводства потомства значительно позднее наступления половой зрелости, в период так называемой физиологической зрелости, когда в основном завершается формирование организма. Физиологическую зрелость, т. е. готовность молодых самок к осеменению и вынашиванию плода, определяют по совокупности признаков: возрасту, живой массе и степени развития половых органов. Судить о физиологической зрелости по какому-либо одному из этих показателей нельзя. Например, телки при обильном кормлении набирают высокую массу уже к 12-месячному возрасту, но их половая система и молочная железа еще недостаточно развиты. И, наоборот, при плохих условиях кормления и содержания телки в возрасте 18 и даже 24 мес еще не достигают полного развития, и в дальнейшем из них трудно получить высокоплодовитых животных.

Механизм полового созревания связан с нервной и эндокринной системами организма, и прежде всего зависит от функционального состояния гипоталамуса. Порог чувствительности гипоталамуса к половым гормонам существенно изменяется в течение жизни. Вскоре после рождения гипоталамус максимально чувствителен к тормозящему действию минимального количества половых гормонов, которые уже вырабатываются гонадами и корой надпочечников в неполовозрелом организме. Вследствие этого половой центр гипоталамуса находится в заторможенном состоянии, выработка им соответствующих рилизинг-факторов (фоллиберина и люлиберина) угнетена, что и предотвращает преждевременное половое созревание, соизмеряя его темпы с общим развитием организма. Благодаря повышению порога чувствительности гипоталамуса к половым гормонам, он постепенно освобождается от тор-

можения, осуществляемого по принципу обратной связи. Переход к половому созреванию связан с установлением нового равновесного соотношения концентраций гонадотропинов и половых гормонов в крови. При достижении животным определенного возраста усиливается секреция как гонадотропинов, так и половых гормонов, и наступает половая зрелость. Следовательно, для полового созревания необходима активация гонадотропной функции гипоталамо-гипофизарной системы при одновременном усилении секреции половых гормонов (табл. 9.1).

9.1. Половая и физиологическая зрелость самки

Вид животного	Сроки наступления		Репродуктивный период
	половой зрелости	физиологической зрелости	
Кобыла	18 мес	3...4 года	До 16...18 лет (иногда до 25...30 лет)
Овца	7...8 мес	12...18 мес	До 6...7 лет
Свинья	5...8 мес	9...11 мес	До 6...9 лет
Корова	8...12 мес	16...18 мес	До 13...16 лет

9.2. ФИЗИОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ САМЦОВ

К органам размножения самцов животных относят семенники с придатками, семяпроводы, мочеполовой канал, придаточные половые железы и половой член. Половые органы самцов иннервируются ветвями поясничного и крестцового сплетений, а также симпатической цепочки. В иннервации семенников участвует также блуждающий нерв.

Семенники — парные половые железы, в которых образуются половые клетки — спермии (сперматозоиды) и синтезируется мужской половой гормон — тестостерон и др. Обычно семенники животных яйцевидной формы, их длина колеблется от 11 до 15 см в зависимости от вида животного. Масса семенников быка около 300...350 г (каждый), барана — 200...300, козла — 145...150, жеребца — около 200, хряка — 250...350 г. Семенники покрыты серозной и соединительнотканой (белочной) оболочкой. Радиальные перегородки разделяют тела семенника на отдельные камеры, паренхима которых состоит из извитых семенных канальцев и соединительной ткани. Под соединительнотканой оболочкой канальцев располагаются фолликулярные клетки (клетки Сертоли) и клетки сперматогенного эпителия, дающие начало мужским половым клеткам.

Во время эмбрионального развития семенники закладываются в поясничной части брюшной полости плода. В последние месяцы эмбриогенеза или непосредственно после рождения они опускаются в паховую область и затем в мошонку самца.

Мошонка представляет собой мешок из кожи, внутреннюю поверхность которого выстилают мускульно-эластическая и общая влагалищная оболочки. Кожа мошонки содержит большое количество хорошо развитых сальных и потовых желез. Температура в мошонке ниже, чем в брюшной полости, что благоприятствует процессам образования мужских половых клеток. В случае задержки семенников в брюшной полости (крипторхизме) самцы полностью теряют способность к оплодотворению (при двустороннем крипторхизме) или же она несколько снижается (при одностороннем крипторхизме). Это подтверждает физиологическую роль мошонки в механизмах терморегуляции семенников.

Существует определенный механизм поддержания постоянного уровня температуры в мошонке независимо от условий внешней среды. В жаркую погоду мускульно-эластическая оболочка и мускул-подниматель семенника расслабляются, мошонка увеличивается в размерах, и семенники опускаются вниз, т. е. теплоотдача увеличивается. Этому способствует секреция потовых желез. В холодную погоду мускул-подниматель семенника и мускульно-эластическая оболочка сокращаются, семенники подтягиваются вверх и приближаются к телу животного. Кожа мошонки сморщивается, стенки ее утолщаются, а ее поверхность уменьшается, что значительно снижает теплоотдачу. Усиленная секреция сальных желез также обусловливает стабильность температуры. Так, при перепадах температуры окружающего воздуха от 15 до 38 °С температура внутри семенников у быка изменяется только на 2,3 °С. Выключение функции потовых и сальных желез при загрязнении мошонки или кожных поражениях приводит к нарушению сперматогенеза.

На процесс терморегуляции в семенниках также влияет их кровоснабжение. Внутренняя семенная артерия начинается от аорты в поясничной области и по всей длине к паховому каналу сильно извивается, что наряду со сравнительно небольшим диаметром артерии способствует охлаждению артериальной крови. В области пахового канала артерия тесно соприкасается с массивным венозным сплетением внутренней семенной вены, в результате чего создаются благоприятные условия для охлаждения артериальной крови. В жаркую погоду приток крови к семенникам ослабляется, а в холодную усиливается.

Гематотестикулярный барьер — специальный функциональный механизм, защищающий половые клетки от внешних воздействий; по степени проницаемости сопоставим с гематоэнцефалическим. Благодаря этому барьеру существуют определенные различия в составе плазмы крови и семенной плазмы. В се-

менной плазме концентрация калия в 2—3 раза выше, чем в плазме крови, а кальция и магния примерно в два раза ниже; отсутствуют глюкоза и фруктоза, но отмечено высокое содержание инозитола; уровень белка, в том числе и иммуноглобулинов, значительно ниже (около 5 %), чем в плазме крови. Основу гематотестикулярного барьера составляют структуры, располагающиеся между просветом капилляров и просветом семенных канальцев: эндотелий капилляров, лимфатические сосуды интерстиция, собственная оболочка семенных канальцев, клетки Сертоли, интерстициальная ткань семенника и фиброзная оболочка семенника.

Важная роль в процессах нормального функционирования семенников в целом и непосредственно сперматогенного эпителия, который и дает начало мужским половым клеткам, принадлежит фолликулярным клеткам Сертоли. Клетки Сертоли входят в состав эпителия семенных канальцев, их цилиндрическое основание покоится на базальной мембране, а отростки, обращенные в сторону просвета семенных канальцев, образуют своеобразные контакты с клетками сперматогенного эпителия. Цитоплазма клеток Сертоли тянется от собственной оболочки семенного канальца до его просвета и содержит значительное количество гладкого и шероховатого ретикулума; в цитоплазме многочисленные лизосомы осуществляют переваривание дегенерирующих половых клеток. Помимо участия в образовании гематотестикулярного барьера клетки Сертоли участвуют в питании и поддерживании клеток сперматогенного эпителия. В клетках Сертоли происходит образование так называемого андрогенсвязывающего белка, взаимодействующего с андрогенами, которые необходимы для регуляции процессов сперматогенеза, т. е. образования гаплоидных мужских половых клеток из диплоидных первичных половых клеток. Андрогенсвязывающий белок вырабатывается под влиянием фолликулстимулирующего гормона (ФСГ) гипофиза, для которого клетки Сертоли служат мишенями. Клетки Сертоли, в свою очередь, участвуют в регуляции выработки фолликулстимулирующего гормона: они вырабатывают вещество, тормозящее секрецию ФСГ и называемое ингибином ФСГ.

Сперматогенез и спермиогенез. Процесс образования мужских половых клеток — спермиев, или сперматозоидов, происходит в стенках семенных канальцев. По мере развития половые клетки перемещаются от оболочки семенного канальца к его центру.

Базальная мембрана извитых семенных канальцев выстлана клетками, имеющими диплоидный набор хромосом — сперматогониями. В результате митотического деления сперматогонии дают начало первичным сперматоцитам. Первичные сперматоциты претерпевают мейотическое деление, в результате которого образуются два вторичных сперматоцита, дающих начало четырем гаплоидным сперматидам. Сперматиды после ряда структурно-функциональных преобразований превращаются в зрелые сперма-

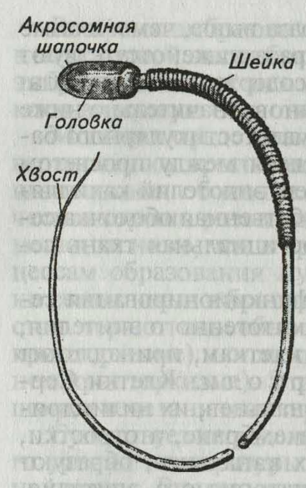


Рис. 9.1. Схема строения спермия млекопитающих

тозоиды или спермии. Этот процесс носит название сперм и о генез а.

Спермии — это закончившие свой рост и развитие мужские гаметы, функция которых заключается в оплодотворении женской половой клетки при осеменении. У млекопитающих спермий состоит из головки, шейки, тела и хвоста (жгутика) (рис. 9.1). Длина их в зависимости от вида животного варьирует в пределах 50...80 мкм. Головка спермия составляет приблизительно 1/9 его длины, имеет овальную форму, несколько усеченную со стороны шейки. В ходе спермиогенеза из пузырьков комплекса Гольджи в цитоплазме сперматиды формируется *акросома*, которая представляет собой ограниченную мембраной органеллу, тесно прилегающую к передней части ядра сперматозоида и как шапочка одевающую его головку.

Акросома сперматозоидов млекопитающих содержит большое количество углеводов, в ней присутствуют ферменты лизосомной природы (сходные с ферментами лизосом соматических клеток) — гиалуронидаза, кислая фосфатаза и другие, а также протеолитические ферменты (акрозин). Из акросомы ферменты освобождаются при контакте спермия с оплодотворяемым яйцом и, воздействуя на оболочки яйца, облегчают проникновение в него спермия. С разрушением акросомы спермии теряют оплодотворяющую способность, так как не могут проникать через оболочки яйцеклетки.

В ходе спермиогенеза ядро сперматиды уменьшается, приобретает определенную форму, в нем происходит конденсация хроматина, который превращается в плотный и метаболически инертный. Митохондрии выстраиваются в спираль, обвивающую хвост сперматозоида в его средней части. Происходит формирование жгутика, имеющего сложное строение. Основной структурой жгутика сперматозоида является осевой комплекс, состоящий из двух центральных микротрубочек, окруженных девятью периферическими парными микротрубочками.

Сформировавшиеся спермии продвигаются в просвет канальца, где в слабощелочной среде приобретают подвижность и поступают в прямые канальцы и далее в извитой канал придатка семенника.

Придаток семенника. Располагается на поверхности семенника в виде тяжа. На придатке различают головку, тело и хвост. Длина канала придатка семенника у самцов колеблется от 50 м (у баранов) до 85 м (у жеребцов) и увеличивается с возрастом животного.

В стенках семявыносящих канальцев, образующих головку придатка, различают эпителиальный и соединительнотканый слои. Эпителиальный слой состоит из высоких призматических мерцательных клеток, содержащих липидные включения, и секреторных клеток, лишенных ресничек. Эти клетки обладают также способностью к пиноцитозу и фагоцитозу. Семявыносящие канальцы постепенно сливаются в один более крупный канал, который образует тело и хвост придатка. Продвижение спермиев через придаток происходит в основном за счет сокращения его мышечного аппарата. Сокращения усиливаются под действием окситоцина. В естественных условиях усиленное выделение окситоцина из задней доли гипофиза происходит при половом возбуждении самца.

Во время прохождения через придаток семенника спермии претерпевают морфологическую и цитохимическую модификацию. Они приобретают способность к координации и к самостоятельному поступательному движению, в них существенно возрастает уровень АТФ. К мембране спермия присоединяются свободные кислотные группы. Они концентрируются на хвосте спермия, за счет чего здесь образуется повышенный отрицательный заряд, благодаря которому не происходит агглютинация спермиев. Таким образом, в процессе продвижения через придатки в спермиях происходят изменения, повышающие их устойчивость к внешним воздействиям и способность к оплодотворению яйцеклетки. Густая сеть кровеносных сосудов и нервных волокон в стенках канала придатка обеспечивает необходимый состав среды и быстрое удаление из канала продуктов обмена веществ.

Процесс спермиогенеза занимает длительное время. В частности, у быков и баранов длительность спермиогенеза и прохождения спермиев через канал придатка в среднем составляет около 50 сут. На прохождение спермиев через придаток семенника уходит 6...8 сут, следовательно, остальное время занимает собственно спермиогенез. В хвосте придатка спермии могут сохранять оплодотворяющую способность до 2...3 мес.

Семяпроводы и придаточные половые железы. Семяпроводы, куда далее поступают спермии, представляют собой длинные тонкие трубки со стенками из двух слоев гладкой мускулатуры, выстланные цилиндрическим эпителием. У быка и барана хорошо развиты ампулы семяпроводов и во время эрекции в них накапливаются спермии. У жеребца в ампуле семяпровода просвет почти не расширен, а ее стенки выполняют роль секретирующей железы. Семяпроводы открываются в тазовую часть мочеполового канала. Сюда же открываются протоки придаточных половых желез: пузырьковидных, предстательной, куперовых и многочисленных уретральных.

Парные пузырьковидные железы находятся по бокам от ампул семяпровода. У жеребца они вырабатывают тягучий секрет, у быка, барана, хряка — жидкий. В их секрете в больших количествах со-

держатся фруктоза, глюкоза, аминокислоты, инозитол, аскорбиновая кислота, щелочная фосфатаза. Секрет пузырьковидных желез стимулирует метаболизм спермиев.

Предстательная железа хорошо развита у жеребца и быка, слабо развита у барана, у хряка она почти не развита. Секрет простаты содержит цитраты, аскорбиновую кислоту, липиды, белки. От секретов других придаточных половых желез его отличает высокое содержание цинка. Кроме того, в секрете предстательной железы в высоких концентрациях присутствуют биологически активные вещества — простагландины и вазогландин, влияющие на сократительную способность матки, а также протеолитические ферменты. Куперовы железы максимально развиты у хряков.

Различия в развитии придаточных половых желез у разных видов животных обусловлены типом осеменения. У самок крупного и мелкого рогатого скота сперма при естественном осеменении, попадая во влагалище, передвигается затем в шейку матки, а у кобыл и свиней эякулируется непосредственно в матку. Жеребцы и хряки с развитыми придаточными половыми железами выделяют эякулят значительно больший по объему, чем быки и бараны.

Значение секретов придаточных половых желез заключается в следующем: промывание и подготовка мочеполового канала к прохождению спермы; увеличение объема эякулята; стимулирование движений спермиев через мочеполовой канал; проталкивание спермиев к вершине рогов матки (у свиней). Но, кроме этих чисто механических функций, несомненно, имеются еще и другие, недостаточно выясненные. В частности, в секрете предстательной железы содержатся такие биологически активные вещества, как простагландины. Попадая вместе с эякулятом в половые пути самки, они усиливают сокращения их стенок, ускоряя таким образом продвижение спермиев по половым путям самки.

Половые рефлексы у самцов. Функция размножения у самцов млекопитающих животных представляет собой сложный комплекс рефлексов. Половое влечение, или половой инстинкт, проявляется в результате восприятия анализаторами самца (слуховым, зрительным, обонятельным, тактильным) раздражений, исходящих от самки, при достаточном уровне в крови андрогенов, прежде всего тестостерона.

Раздражения от рецепторов поступают в кору больших полушарий, а оттуда в гипоталамус, что ведет к усилению выделения гипофизом гонадотропных гормонов, возбуждающих деятельность семенников. Семенники, выделяя в кровь тестостерон, действуют на ЦНС, усиливая возбуждение полового центра и поддерживая в нем господствующий очаг возбуждения — половую доминанту. Возбуждение подкоркового полового центра гормонами является силой, действующей на кору головного мозга и определяющей поведение животного при проявлениях половых функций. Выполнение половых функций происходит

при наличии условных рефлексов, вырабатывающихся на основе безусловных в течение жизни животного.

У самцов сельскохозяйственных животных условные половые рефлексы вырабатываются чрезвычайно быстро. Такой сильный раздражитель, как случка или получение спермы в искусственную вагину, ведет к закреплению условного полового рефлекса с первого же сочетания. Условными половыми раздражителями могут быть вид случного манежа, подготовляемой к случке самки, надевание случной уздечки и т. д.

Кроме положительных рефлексов могут вырабатываться и отрицательные условные рефлексы, тормозящие проявление половой потенции: при резком и грубом одергивании, шуме, окриках, при неправильной подготовке искусственной вагины и при действии других раздражителей, причиняющих самцу боль или вызывающих испуг в незнакомой обстановке.

Безусловные половые рефлексы у самцов являются цепными рефлексами, т. е. они состоят из ряда взаимосвязанных реакций, причем завершение одной из них является сигналом для возникновения последующей. В сложном цепном половом рефлексе у самцов различают несколько основных стадий.

Рефлекс приближения (рефлекс полового влечения).

Обнимательный рефлекс. Рефлекс приближения и обнимательный рефлекс обращены не обязательно на самку. Производитель может делать садку на кастрированную самку и на чучело самки (за исключением баранов, которые не делают садку на чучело). Это имеет большое значение для получения спермы производителя для искусственного осеменения.

Эрекция. Мышечный механизм выпрямления и затвердения полового члена заключается в том, что пещеристые тела совокупительного органа заполняются артериальной кровью в результате расширения артериальных сосудов и замедления венозного оттока. При эрекции седалищно-пещеристая и луковично-пещеристая мышцы сокращаются и прижимают корень полового члена к седалищным костям, затрудняя отток крови из него. В результате половой член увеличивается в размерах, делается упругим, повышается его температура и чувствительность. Все это способствует введению полового члена в органы размножения самки. Просвет мочеполового канала расширяется, что облегчает прохождение спермы. Расширение артерий обусловлено сосудодвигательными парасимпатическими волокнами нейронов крестцового отдела спинного мозга, входящими в состав тазового нерва. Возбуждение парасимпатических нейронов поддерживается афферентной импульсацией с основной эрогенной зоны — головки полового члена. У жеребца пещеристое тело головки пениса увеличивается медленно, так как оно наполняется не артериальной, а венозной кровью. Полное расширение головки обычно происходит уже во время полового акта во влагалище кобылы.

С о в о к у п л е н и е. При введении во влагалище самки нервные окончания полового члена вступают в контакт с рецепторами влагалища. Продолжительность процесса совокупления зависит от вида животных: у крупного и мелкого рогатого скота очень быстрый — несколько секунд; более длительный у лошадей — 30 с; у свиней — 5...8 мин; у собаки — 45 мин.

Во время совокупительных движений происходит возбуждение нервных окончаний полового члена, которых больше всего на его головке и у корня. Они различны по своей функции и могут воспринимать температуру (тепло, холод), давление, прикосновение и боль. В зависимости от раздражения тех или иных нервных окончаний самец реагирует на раздражители положительно или отрицательно. Во влагалище самки и в правильно подготовленной искусственной вагине половой член самца воспринимает раздражения, вызывающие реакцию выделения спермы.

Э я к у л я ц и я. Процесс выделения спермы через мочеполовой канал. Центр этого рефлекса находится в поясничном отделе спинного мозга. Для совершения эякуляции необходимо при наличии эрекции и совокупления оказание определенного давления на поверхность полового члена. Возбуждение с нервных окончаний полового члена передается по нервам в центр эякуляции и оттуда в ответ к половым путям, вызывая сокращение мышц придатков семенников, семяпроводов, придаточных половых желез и мочеполового канала. В результате содержимое придатка (сперматозоидная масса) и выделения (секреты) придаточных половых желез поступают в мочеполовой канал, из которого выбрасываются ритмическими, волнообразными сокращениями мышц. Сперма, выделенная при одном спаривании, называется *эякулятом*. У жеребцов и хряков по сравнению с баранами и быками придаточные половые железы значительно более развиты и объем их секрета во много раз больше. Состав эякулята у самцов отличается в зависимости от вида животного (табл. 9.2).

9.2. Средние количественные показатели спермы

Вид животного	Объем эякулята, мл	Концентрация спермиев в 1 мл, млрд	Общее число спермиев во всем эякуляте, млрд
Баран	1...2	2,0...4,0	2...10
Бык	4...5	1,0...1,5	4...10
Жеребец	50...120	0,1...0,25	6...15
Хряк	150...300	0,1...0,2	20...80

Во время эякуляции жеребцы и хряки выделяют секреты не одновременно, а в определенной последовательности. У ж е р е б ц о в эякуляция происходит в три фазы. В первую фазу выделяется жидкий секрет уретральных и куперовых желез за счет перистальтических сокращений мочеполового канала. Во вторую

происходит выделение спермиев вместе с секретом предстательной железы за счет согласованных тонических перистальтических сокращений канала придатка семенника, семяпроводов и мочеполового канала. И в третью фазу происходит выделение секрета пузырьковидных желез за счет сокращений мочеполового канала. Длительность эякуляции у жеребцов — 1...3 мин, а объем эякулята составляет 40...200 мл.

У хряков эякуляция также происходит в три фазы, которые различаются между собой объемом, числом спермиев и продолжительностью. Эякуляция у хряков длится в среднем 6...8 мин, но у некоторых продолжается до 15...20 мин; объем выделяемого эякулята — 200...500 мл. В начале эякуляции (первая фаза) хряки выделяют водянистую, бедную спермиями фракцию, представленную в основном секретом уретральных желез и значительно засоренную микроорганизмами. Затем (вторая фаза) выделяются спермии вместе с секретом предстательной и пузырьковидных желез. Во время последней третьей фазы выделяется секрет куперовых желез, который в виде густой массы образует в шейке матки желатинообразную «пробку», предотвращающую обратное вытекание спермы из матки. Таким образом, первая фаза эякуляции у хряков сводится к облегчению прохождения массы спермиев по мочеиспускательному каналу, а последняя фаза за счет выделения большого количества жидких секретов и желатиноподобной массы способствует продвижению спермиев через матку, что особенно важно для свиней, у которых рога матки длинные.

У быков и баранов эякуляция происходит очень быстро (2...10 с), и сперма, накопленная в ампулах семяпроводов во время подготовки самцов к спариванию, выделяется одним толчкообразным сокращением мускулатуры ампул и мочеиспускательного канала. Объем выделяемого при этом эякулята составляет 1...5 мл.

9.3. ФИЗИОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ САМОК

Половые органы самок животных подразделяют на наружные (половые губы и клитор) и внутренние. К внутренним относят влагалище (собственно влагалище и его преддверие), матку (в которой различают шейку, тело и рога), яйцепроводы и яичники. В половых органах самок образуются яйцеклетки, происходит их оплодотворение спермиями, развиваются зародыши и вырабатываются гормоны, регулирующие указанные процессы.

Яичники. Парные внутренние органы, в которых образуются половые клетки и синтезируются гормоны, необходимые для осуществления процессов воспроизводства (рис. 9.2). Размеры яичников у коровы — 2...5 × 1,2 см, у овцы — 0,5...1 × 0,3...0,5 см, у свиньи — 5 × 2 см, у кобылы — 10 × 5 см. Их размеры и масса в значительной степени зависят от стадии полового цикла, возраста и

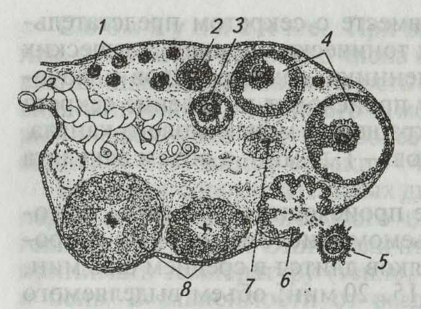


Рис. 9.2. Яичник млекопитающего:

1 — примордиальные фолликулы; *2* — растущий фолликул; *3*, *4* — граафов пузырек; *5* — овулировавшая яйцеклетка в метафазе второго деления созревания; *6* — спавшийся граафов пузырек; *7* — атретический фолликул; *8* — желтое тело

массы животных. В частности масса яичников у свиней разного возраста может колебаться от 2 до 15 г.

Яичники состоят из соединительнотканого остова и паренхимы, покрыты белочной оболочкой, поверхность которой выстлана зачатковым эпителием. В соединительной ткани яичника различают корковый и мозговой слои. В корковом слое расположено множество фолликулов, находящихся на разной стадии развития или атрезии (гибели), и желтых тел. В мозговом слое находится большое количество нервных волокон, крупных кровеносных и лимфатических сосудов, которые в центре зоны многократно ветвятся. Отсюда нервы и сосуды направляются в корковый слой, где достигают всех функциональных образований. Вокруг фолликулов, желтых тел и интерстициальных клеток формируются нервные сплетения.

Фолликулогенез. К моменту полового созревания у самок в корковом слое яичников присутствует большое количество различных по размерам и фазам роста первичных (примордиальных) и развивающихся фолликулов. Развитие фолликулов и яйцеклеток носит циклический характер. Одновременно развивается один или несколько фолликулов и соответственно одна или несколько яйцеклеток. Количество первичных фолликулов у новорожденных самок достигает сотни тысяч. Каждый из них состоит из половой клетки (ооцита первого порядка), окружающего ее одного слоя фолликулярных клеток и соединительнотканой оболочки — теки. Во время развития эпителий фолликула из плоского становится сначала кубическим, а затем призматическим. Размножаясь, фолликулярные клетки окружают ооцит первого порядка сначала в два, а затем в несколько слоев. В результате формируются так называемые вторичные фолликулы. В дальнейшем в центре фолликула появляется наполненная жидкостью полость, образующаяся из слившихся небольших наполненных жидкостью полостей между фолликулярными клетками. Фолликул превращается в граафов пузырек. В процессе развития фолликула происходит рост ооцитов. Они покрываются блестящей оболочкой, которая состоит из мукополисахаридов и является продуктом обмена веществ ооцита. Вокруг ооцита фолликулярный эпителий располагается в виде правильных радиальных

лучей (лучистый венец). Эти клетки выполняют по отношению к ооциту трофическую (питательную) роль. По мере роста зрелый фолликул начинает выпячиваться над поверхностью яичника в виде прозрачного пузырька. Развитый фолликул представляет собой пузырек, центр которого заполнен жидкостью. Полость окружена зоной фолликулярных клеток, располагающихся в 10—12 слоев. На участке, где находится яйцеклетка, фолликулярные клетки образуют утолщение, которое вдается в полость фолликула в виде бугорка. На его вершине расположена окруженная лучистым венцом яйцеклетка. Снаружи фолликул покрыт соединительнотканой оболочкой, образованной из стромы яичника. В ней различают два слоя: внутренний, прилегающий к клеткам гранулезы, и наружный — к строме яичника. Клетки внутреннего слоя служат основным местом выработки прогестерона, андрогенов и эстрогенов.

Из растущих фолликулов только часть развивается полностью, а большинство погибает на разных стадиях развития. Это явление носит название *атрезии фолликулов*. Атрезия фолликулов происходит постоянно и является физиологическим явлением, необходимым для нормального течения циклических процессов в яичниках. Считается, что первичные изменения в атретичных фолликулах происходят в ооцитах, что в дальнейшем приводит к перестройке обмена веществ в клетках гранулезы. В клетках гранулезы снижается синтез эстрогенов из тестостерона, и в фолликулах образуется повышенное количество андрогенов, препятствующих нормальному развитию фолликула.

Овуляция. После созревания происходит разрыв стенки фолликула и находящаяся в нем яйцеклетка вместе с фолликулярной жидкостью попадает в воронку яйцепровода. Процесс выделения яйцеклетки из фолликула называется овуляцией. Причины, вызывающие овуляцию фолликулов, еще недостаточно раскрыты. Длительно существовавшая гипотеза, что разрыв фолликула происходит под давлением скопившейся в нем жидкости, не подтвердилась. Установлено, что перед овуляцией давление жидкости в фолликуле не только не возрастает, но даже несколько падает. Не удавалось вызвать овуляцию и введением в зрелые фолликулы дополнительного количества жидкости. В настоящее время считается, что овуляция связана с определенными биохимическими и ферментативными процессами, происходящими в стенке фолликула. При созревании фолликула в лишенном кровеносных сосудов участке стенка начинает истончаться, здесь в дальнейшем происходит ее разрыв. В результате в этом месте над поверхностью фолликула образуется круглое выпячивание, которое затем лопается. В момент овуляции фолликулярная жидкость имеет высокую вязкость, обусловленную содержащими серу мукополисахаридами. Значительная вязкость жидкости предотвращает попадание яйцеклетки в брюшную полость. Перед овуляцией в фолликуле воз-

растает количество гиалуронидазы и протеолитических ферментов, которые принимают активное участие в лизисе оболочки фолликула. Синтез гиалуронидазы происходит под влиянием лютеинизирующего гормона.

После выхода яйцеклетки, окруженной клетками лучистого венца, полость фоликулов заполняется кровью из разорвавшихся сосудов. Клетки оболочки фолликула начинают размножаться и постепенно замещают кровяной сгусток. Так образуется *желтое тело*. В него проникает соединительная ткань и кровеносные сосуды, которые образуют радиальные перегородки, разделяющие желтое тело на дольки. После овуляции клетки гранулезы гипертрофируются и превращаются в липидосодержащие лютеиновые клетки желтого тела. Клетки желтого тела, образующиеся из клеток внутренней оболочки, меньшего размера, содержат вакуоли и капельки жира.

Яйцепроводы. После разрыва фолликула яйцеклетка через воронку яйцепровода попадает в его полость. Яйцепроводы представляют собой тонкие извитые трубки со слизистой (мерцательный эпителий), мышечной и серозной оболочками, образующие около яичника воронку и бахрому. У коровы длина их 25...28 см, у овцы — 6, у свиньи и кобылы — по 30 см. Слизистая оболочка средней части яйцепровода имеет хорошо выраженную многоступенчатую складчатость. В первичных складках проходят кровеносные и лимфатические сосуды, а также нервы, которые отдают веточки во вторичные, третичные и четвертичные складки. Слизистая оболочка яйцепровода покрыта однослойным цилиндрическим эпителием из мерцательных и секреторных клеток. В зависимости от периода полового цикла соотношение обоих типов клеток меняется: при росте фолликула и овуляции преобладают секреторные клетки, а в остальное время — мерцательные.

В яйцепроводах происходит передвижение яйцеклеток к рогам матки, а спермиев – в обратном направлении. Спермии продвигаются через яйцепроводы за счет сокращения их мышечных стенок. Иначе невозможно объяснить чрезвычайно быстрое их продвижение. Сократительная активность тех или иных участков яйцепроводов также меняется в зависимости от стадии полового цикла.

Матка. Матка — внутренний полый мышечный орган с трубчатыми разветвленными железами в слизистой оболочке, в котором происходит развитие плода. Стенка матки состоит из трех слоев, или оболочек: внутреннего, или слизистого; среднего, или мышечного; наружного, или серозного, покрывающего рога, тело и также часть шейки матки снаружи. У небеременных коров, овец, коз на поверхности слизистой оболочки рогов матки имеются небольшие возвышения, называемые к а р у н к у л а м и. Они расположены рядами по 8...15 в каждом роге: у коров их насчитывают 80...120, у овец — 88...100, у коз — 90...120. С наступлением бере-

менности карункулы значительно увеличиваются и служат местом соединения с плацентой зародышей. У кобыл и свиней карункулов на слизистой оболочке матки нет, но в ней имеются углубления (крипты), в которые входят ворсинки наружной оболочки плаценты плода.

Половой цикл. Половой цикл — это периодически повторяющиеся у половозрелых самок морфофизиологические процессы, связанные с размножением. Подобная совокупность структурных и функциональных изменений происходит не только в половом аппарате, но и во всем организме самки. Промежуток времени от одной овуляции (охоты) до другой составляет *продолжительность полового цикла*.

В половой системе самцов не наблюдается периодических изменений, подобных тем, которые происходят в организме самок. Периодические изменения в семенниках и сезонная активизация сперматогенеза имеется только у животных со строго сезонным размножением (соболь, лисица и др.). Начиная с конца марта у самцов серебристо-черных лисиц, разводимых в клетках, происходит резкая дегенерация семенников и они по своему строению напоминают железы неполовозрелых щенков. Восстановление половых желез происходит в декабре. В конце января — в феврале у лисиц начинается «гон» (спаривание).

Животных, у которых в течение года половые циклы (при отсутствии беременности) повторяются часто, относят к *полициклическим* (коровы, свиньи). Овцы — представители полициклических животных с ярко выраженным половым сезоном (несколько половых циклов следуют один за другим, после чего цикличность долго отсутствует). *Моноциклические* — это животные, у которых половой цикл на протяжении года отмечается только один раз (например, лисица). Переходная форма между моно- и полициклическими животными встречается у некоторых пород овец, верблюдиц.

Английский исследователь Хипп на основании морфофункциональных изменений, происходящих в половом аппарате самки, выделил несколько стадий полового цикла.

П р о э с т р у с (предтечка) — начало быстрого роста фолликулов. Развивающиеся фолликулы вырабатывают эстрогены, под влиянием которых усиливается кровоснабжение половых органов, слизистая оболочка влагалища приобретает вследствие этого красноватый цвет. Происходит ороговение ее клеток. Возрастает секреция слизи клетками слизистой влагалища и шейки матки. Матка увеличивается, слизистая оболочка ее становится кровенаполненной, маточные железы — активными. У самок собак в это время наблюдаются кровянистые выделения из влагалища.

Э с т р у с (течка) — половое возбуждение занимает господствующее положение. Самка стремится к спариванию и допускает садку. Кровоснабжение полового аппарата и секреция слизи уси-

ливаются. Расслабляется канал шейки матки; из него вытекает слизь (отсюда название течка). Завершается рост фолликула и происходит овуляция — его разрыв и выход яйцеклетки.

Метэструс (послетечка) — эпителиальные клетки вскрывшегося фолликула превращаются в лютеиновые, формируется желтое тело. Разрастаются кровеносные сосуды в стенке матки, возрастает активность маточных желез. Закрывается канал шейки матки. Уменьшается приток крови к наружным половым органам. Прекращается половая охота.

Диэструс — период между следующими один за другим циклами. Доминирование желтого тела. Маточные железы активны, шейка матки закрыта. Цервикальной слизи мало. Слизистая влагалища бледная.

Анэструс — длительный период полового покоя, в течение которого функция яичников ослаблена. Развития фолликулов не происходит. Матка малая и анемичная, шейка плотно закрыта. Слизистая влагалища бледная.

Российским ученым Студенцовым была предложена другая классификация стадий полового цикла, отражающая особенности состояния нервной системы и поведенческих реакций самок сельскохозяйственных животных. Согласно его взглядам, половой цикл — это проявление жизнедеятельности всего организма в целом, а не только половой системы. Это сложный нейрогуморальный рефлекторный процесс, сопровождающийся комплексом физиологических и морфологических изменений как в половых органах, так и во всем организме самки от одной стадии возбуждения до другой. Согласно учению Студенцова, различают три стадии — возбуждение, торможение и уравновешивание. Наибольшее практическое значение для ветеринарных специалистов имеет понимание сущности стадии возбуждения, так как успешное осеменение самки возможно только в этот период.

Стадия возбуждения (проэструс-эструс). Клинически стадия возбуждения характеризуется наличием четырех феноменов: течки, полового и общего возбуждения самки, охоты и овуляции. Стадия возбуждения начинается с созревания фолликула. Выделяемые созревающими фолликулами эстрогены вызывают постепенное развитие комплекса пролиферативных процессов в половых органах: набухание и повышение чувствительности половых органов, гиперемию и увлажнение слизистой оболочки проводящих половых путей, усиление функции половых желез. Поведение таких самок спокойное, но самец проявляет к ним интерес. Усиление секреторных процессов вызывает течку — процесс выделения слизи из половых органов. Самка становится более подвижной, беспокойной, снижается ее аппетит, она стремится к самцу, запрыгивает на других животных, однако садку еще не допускает. Данный комплекс признаков Студенцов предложил именовать как «общее половое возбуждение самки».

Половая охота не всегда совпадает по времени с общим половым возбуждением и поэтому перед осеменением самок обязательно проверяют на наличие половой охоты. В состоянии половой охоты самка допускает садку самца, то есть у нее проявляется так называемый рефлекс неподвижности. Это *оптимальный период* для естественного и искусственного осеменения самок. Среда матки и яйцепроводов в этот период наиболее благоприятна для спермиев. Выделяющаяся слизь облегчает их движение по половым путям, а волнообразные сокращения стенок рогов матки способствуют продвижению спермы к яйцепроводам.

Овуляция у кобыл, овец и свиней происходит через несколько часов от начала охоты, а у коров (в отличие от самок других видов) через 11...26 ч после угасания рефлекса неподвижности. Усиленный приток крови к половым органам, рост и секреция клеток слизистой оболочки матки в этот период являются как бы подготовкой к приему оплодотворенных яйцеклеток. Наличие течки, общего возбуждения, охоты и овуляция — необходимое условие для оплодотворения. Завершает стадию возбуждения процесс овуляции.

С т а д и я   т о р м о ж е н и я. В этот период наблюдается ослабление и полное прекращение течки и полового возбуждения. В половой системе преобладают инволюционные процессы. Самка уже не реагирует на самца или других самок в охоте (ареактивность), на месте овулировавших фолликулов начинают развиваться желтые тела, которые выделяют гормон беременности *прогестерон*. Если оплодотворения не произошло, то процессы пролиферации и секреции, начавшиеся в период течки, постепенно прекращаются.

С т а д и я   у р а в н о в е ш и в а н и я. В этот период полового цикла признаки течки, охоты и полового возбуждения отсутствуют. Данная стадия характеризуется уравновешенным состоянием животного, наличием в яичнике и желтых тел, и фолликулов. При отсутствии беременности примерно через две недели после овуляции секреторная деятельность желтых тел прекращается. Желтые тела рассасываются, а на их месте в яичнике остаются рубцы. Вновь активизируются процессы созревания фолликулов и наступает новый половой цикл (табл. 9.3).

9.3. Особенности половых циклов

Вид животного	Длительность		Время овуляции от начала охоты	Регрессия желтых тел от начала цикла
	полового цикла, сут	половой охоты, ч		
Корова	18...23	16	Через 22...36 ч	17...18 сут
Кобыла	20...23	96...168 (в среднем около 6 сут)	Через 72...140 ч	20 сут
Свинья	19...21	40...60	Через 30...36 ч	18 сут
Овца	16...17	24...40	Через 31...32 ч	15 сут

Нейрогуморальная регуляция женских половых функций. Регуляция половых процессов в организме самки происходит с участием нервной системы и ее высшего отдела — коры головного мозга (рис. 9.3). Возбуждение при раздражении экстерорецепторов (фоторецепторов глаз, терморецепторов и механорецепторов кожи, хеморецепторов) и интерорецепторов по центростремительным нервам передается в кору головного мозга. Оттуда импульсы поступают в гипоталамус, в котором нейросекреторные клетки выделяют специфические нейросекреты (рилизинг-гормоны). Последние воздействуют на гипофиз, который в результате выделяет гонадотропные гормоны — фолликулостимулирующий и лютеинизирующий, и лактотропный гормон (ФСГ, ЛГ и ЛТГ). Поступление в кровь ФСГ обусловливает рост, развитие и созревание в яичниках фолликулов. Зреющие фолликулы продуцируют фолликулярные (эстрогенные) гормоны, вызывающие течку (эструс): наиболее активный эстроген — эстрадиол. Под действием эстрогенов матка увеличивается, эпителий ее слизистой оболочки разрастается, набухает, усиливается деятельность яичников и секреторных клеток проводящих половых путей. Эстрогены стимулируют сокращения матки и маточных труб, повышая их чувствительность к окситоцину, развитие молочной железы, обмен веществ. По мере накопления эстрогенов усиливается их действие на нервную систему, что вызывает у животных половое возбуждение и охоту.

Эстрогены, образовавшиеся в большом количестве, воздействуют на систему гипофиз — гипоталамус (по типу отрицательной связи), в результате чего секреция ФСГ затормаживается, но в то же время усиливается выделение лютеинизирующего и лактотропного гормонов. Под влиянием ЛГ в сочетании с ФСГ происходит овуляция и начинается формирование желтого тела, функцию ко-



Рис. 9.3. Схема нейрогуморальной регуляции половых функций самок

торого поддерживает лютеинизирующий гормон. Образовавшееся желтое тело вырабатывает гормон прогестерон, обусловливающий секреторную функцию эндометрия и подготавливающий слизистую оболочку матки к имплантации зародыша. Прогестерон способствует сохранению у животных беременности на начальной стадии, тормозит рост фолликулов и овуляцию, препятствует сокращению матки. Высокая концентрация прогестерона (по принципу отрицательной связи) тормозит дальнейшее выделение ЛГ, стимулируя при этом (по типу положительной связи) секрецию ФСГ, в результате чего образуются новые фолликулы и половой цикл повторяется. Для нормального течения половых процессов необходимы также гормоны эпифиза, надпочечников, щитовидной и других желез.

9.4. ОПЛОДОТВОРЕНИЕ

Оплодотворение — слияние мужской (спермия) и женской (яйцеклетки) половых клеток, имеющих гаплоидный набор хромосом, в результате чего образуется новая клетка — зигота с диплоидным набором хромосом, дающая начало развитию нового организма, обладающего двойной наследственностью (матери и отца).

При коитусе (половом акте) эякулят вводится в краниальную часть влагалища (крупный и мелкий рогатый скот, кролики, приматы) или проталкивается через канал шейки непосредственно в матку (свиньи, лошади, собаки). В дальнейшем продвижение спермиев к месту оплодотворения осуществляется как за счет собственной их подвижности, так и благодаря мышечным антиперистальтическим сокращениям стенок полового тракта самки, создающим в нем отрицательное давление и эффект засасывания. Стимуляция сократительных механизмов гладкой мускулатуры матки и яйцепроводов осуществляется за счет простагландинов группы Е, присутствующих в сперме самцов, и окситоцина, выбрасываемого задней долей гипофиза самки во время полового акта.

В период продвижения спермиев по половому тракту самки они подвергаются различным физическим и биохимическим воздействиям со стороны секрета матки и яйцепроводов, в результате чего в них совершаются значительные физиологические, морфологические и молекулярно-биологические изменения, приводящие к окончательному созреванию спермиев и приобретению ими оплодотворяющей способности. В процессе этих изменений, называемых реакцией капацитации, происходят удаление с поверхности спермиев слоя стабилизирующих гликопротеинов, приобретенного ими в придатке семенника и при взаимодействии с секретами придаточных желез во время эякуляции, изменение макромолекулярной структуры мембраны спермия, вследствие чего увеличиваются их подвижность и способность выделять

из акросомной области головки протеолитические ферменты, необходимые для растворения лучистого венца яйцеклетки. Время, необходимое для завершения реакции капацитации, зависит от вида животных: у барана 1...1,5 ч, у хряка 2...3, у быка и кролика 5...6, у приматов 4...5 ч после эякуляции.

Продолжительность жизни и сохранение оплодотворяющей способности спермиев, находящихся в яйцепроводах крупного и мелкого рогатого скота, свиней, составляет 24...48 ч, а у лошади — до 6 сут. Тем не менее старение мужских половых клеток при длительном пребывании в половом тракте самки (более 24 ч) может отрицательно сказаться на развитии и выживании зародыша, на общей плодовитости животных, поэтому очень важное значение имеет правильный выбор сроков для искусственного осеменения.

Процесс оплодотворения включает ряд этапов. На первом подготовительном этапе спермии, окружившие яйцеклетку, с помощью выделяемых ими ферментов (гиалуронидазы, муциназы, трипсиноподобных ферментов и др.) деполимеризуют вещество, склеивающее клетки лучистого венца, разрыхляют его и вызывают частичное рассеивание фолликулярных клеток. После этого спермии входят в контакт с прозрачной оболочкой яйцеклетки, с помощью гликопротеидов (рецепторов) которой происходит узнавание спермиев данного вида. За редким исключением зародыши, возникающие в результате межвидового оплодотворения, не могут развиваться нормально и погибают.

На следующем этапе спермии внедряются в прозрачную оболочку яйцеклетки и ее перивителлиновое простанство. У прикрепленных к прозрачной оболочке спермиев развивается так называемая а к р о с о м н а я р е а к ц и я. В ходе ее передние две трети плазматической мембраны головки спермия сливаются с передней частью мембраны акросомы. Протеолитические и другие ферменты акросомы вступают в контакт с прозрачной оболочкой яйцеклетки, локально разрушают ее, создавая условия для продвижения спермия в глубь яйцеклетки. Только один из множества спермиев, продвигающихся к яйцеклетке и достигающих перивителлинового пространства, вступает в контакт с плазматической мембраной яйцеклетки. На этом этапе спермий сливается с плазматической мембраной и проникает в ооплазму. Хвост спермия разрушается, а головка, набухая и увеличиваясь в размерах, перемещается к центру яйцеклетки. Оболочка ядра разрушается, его хроматин разрыхляется, и после взаимодействия с белками ооплазмы ядро спермия превращается в мужской пронуклеус.

Соприкосновение спермия с желточной оболочкой яйцеклетки и слияние плазматических мембран обеих гамет ведут к очень быстрым специфическим преобразованиям в яйцеклетке. За несколько секунд в ходе так называемой к о р т и к а л ь н о й р е а к ц и и изменяются молекулярно-биологические свойства плазматичес-

кой мембраны, а за несколько минут в ходе реакции, называемой зонной, изменяются свойства и прозрачной оболочки. Плазматическая мембрана и наружная прозрачная оболочка яйцеклетки становятся невосприимчивы к другим мужским половым клеткам, что предупреждает полиспермию — слияние яйцеклетки с несколькими спермиями.

В процессе слияния яйцеклетки со спермием в ней резко активизируется обмен веществ и снимается блокада мейоза. Это ведет к завершению второго деления созревания мейоза. Хромосомы женского ядра деконденсируются и преобразуются в женский пронуклеус. Вскоре происходит первое деление дробления образовавшейся зиготы, дающее начало развитию нового организма.

9.5. БЕРЕМЕННОСТЬ

Беременность — особое физиологическое состояние организма самки, связанное с оплодотворением и развитием плода в матке. Беременность у коровы называют стельностью, у кобылы, ослицы, верблюдицы — жеребостью, овцы и козы — суягностью, свиньи — супоросностью, крольчихи — сукрольностью, собаки — щенностью.

В зависимости от количества вынашиваемых плодов различают одноплодную и многоплодную беременность. При одноплодной беременности в матке развивается один плод, при многоплодной — несколько. У крупных животных (коров, кобыл, лосих, оленей, верблюдиц) беременность, как правило, одноплодная, а у мелких (свиней, овец, коз, собак, кошек, крольчих) — многоплодная. У коров двойни встречаются в 1...5 %, а тройни — в 0,1 % случаев. У кобыл двойни составляют 1...1,5 %, причем более половины из них не донашиваются. У овец рождение двоен в значительной степени зависит от породы: у тонкорунных составляет 50...80 %, у каракульских и курдючных — 10...15 (до 40 %), у овец романовской породы — до 9 %. У свиней обычно рождается 10...12 поросят за опорос, а иногда 17...20. У собак крупных пород (овчарки, доги) рождается чаще 7...10 (до 12) щенят, средней величины — 6...8, а у карликовых пород — 2...4 щенка. У кошек рождается 2...5, у лисиц — 4, у песцов — 11, у норок — 5, у соболей — 3 детеныша.

Физиологическая беременность характеризуется нормальным состоянием организма матери и рождением зрелого жизнеспособного приплода. Иногда у животных бывает добавочная беременность (суперфетация), когда беременные самки приходят в охоту и дополнительно оплодотворяются с развитием одного или нескольких новых плодов. Добавочная беременность возможна только в начальный период первичной беременности. Она считается нормальным явлением у некоторых плотоядных животных, осо-

бенно у норок, которые, будучи оплодотворенными, вторично приходят в охоту несколько раз в течение полового сезона с интервалом 15...20 сут. В редких случаях подобное явление встречается у кобыл, коров, овец, свиней. При рождении нормального зрелого плода изгоняется и второй, недоношенный плод.

Ложная беременность может развиваться у самок (свиньи, козы, крольчихи, собаки, кошки) после полового цикла, не сопровождавшегося осеменением, или после неплодотворного полового акта. У животных появляются признаки истинной беременности: увеличение молочных желез, молокообразование, самки подпускают чужой приплод, готовят гнездо для родов. У коз и кошек отмечены случаи скопления в матке большого количества слизи, что увеличивает контуры живота, делая их характерными для беременных животных. Через 2...3 нед признаки ложной беременности исчезают; скопившаяся в матке слизь выделяется наружу или рассасывается.

Продолжительность беременности у коров составляет 270... 300 сут, у овец и коз — 145...157, у кобыл — 320...355, у свиней — 110...118, у собак — 58...66, у кошек — 56...60, у крольчих — 29...33, у лисиц, песцов — 49...55, норок — 37...80, нутрий — 128...137 сут.

Образовавшаяся в результате слияния яйцеклетки и спермия зигота через несколько часов начинает свое развитие путем дробления в пределах прозрачной оболочки. Этот процесс начинается у свиньи через 14...16 ч, у овцы через 16...18, у коровы через 20...24, у лошади через 24 ч. Начальные стадии развития эмбриона происходят, как правило, в яйцепроводах, которые благодаря перистальтическим сокращениям своей мускулатуры, колебаниям ресничек мерцательного эпителия и обильной секреции слизистой оболочки обеспечивают постепенное передвижение зародыша к рогам матки (рис. 9.4). В рог матки зародыши поступают у свиньи через 46...48 ч, у овцы через 66...72, у коровы через 72...84, у лошади через 140...144 ч. В последующие 5...9 сут в зависимости от вида животного зародыш на стадии *морулы* находится в полости матки в свободном состоянии. В процессе дробления образуются два вида бластомеров: более мелкие и светлые располагаются по периферии, прилегая к прозрачной оболочке, образуют *трофобласт* (питающий листок), а более крупные и темные группируются в центре и формируют *эмбриобласт* (зародышевый узелок). В возрасте 5...6 сут у свиней и овец, 7 сут у крупного рогатого скота между трофобластом и эмбриобластом образуется полость — *бластоцель.* Таким образом, морула превращается в полый шар — *бластоцисту.* Клетки эмбриобласта скапливаются под трофобластом на одной стороне этого шара. Бластоциста выходит у свиней к 6...7-м суткам, у овец к 7...8-м, у лошадей к 8-м и у коров к 9...11-м суткам, как бы вылупливается из прозрачной оболочки. Происходит это вследствие истончения и разрыва ее стенки в результате роста бластоцисты, увеличения ее объема, а также выработки ею

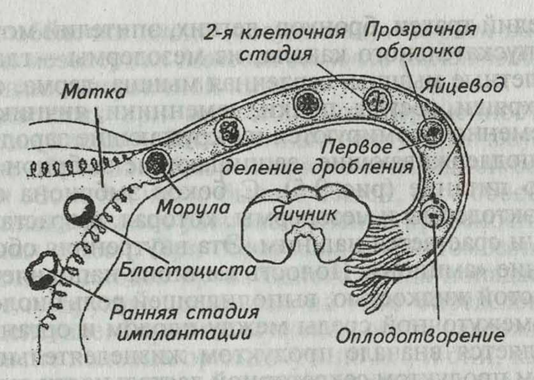


Рис. 9.4. Ранние стадии эмбрионального развития в половых путях самок млекопитающих

протеолитических ферментов, вызывающих лизис стенки прозрачной оболочки. Роль наружной оболочки зародыша после этого принимает на себя трофобласт, через который осуществляется процесс интенсивного питания зародыша.

Трофобласт выделяет протеолитические, гликолитические и другие ферменты, которые, оказывая воздействие на слизистую оболочку матки, обеспечивают необходимые условия для оседания зародыша и его прикрепления (имплантации) к стенке матки. Происходит это у крольчих на 7...9-е сутки после оплодотворения, у свиноматок на 11...13-е, у овцематок на 13...15-е, у коров на 15...17-е и у лошадей на 35...37-е сутки. Особенно сильно выраженными протеолитическими свойствами обладает трофобласт у приматов: при соприкосновении со слизистой оболочкой матки он вызывает растворение покровного эпителия, маточных желез, клеток стромы и сосудов слизистой и в течение 40 ч зародыш полностью погружается в слизистую оболочку матки. У сельскохозяйственных животных протеолитические свойства трофобласта менее выражены, и поэтому на месте соприкосновения бластоцисты со слизистой оболочкой матки отмечаются только активная гиперемия, секреция маточных желез и набухание слизистой оболочки. Однако даже при этих условиях резко улучшается питание зародыша за счет ассимиляции маточного молочка (эмбриотрофа), выделяемого железистыми клетками слизистой оболочки матки.

Постепенно из эмбриобласта образуются три зародышевых листка: эктодерма, энтодерма и мезодерма, из которых развиваются все органы и ткани организма. Из эктодермы в последующем развиваются кожа, рецепторы, нервная система, начальный и конечный участки желудочно-кишечного тракта; из эндодермы — эпителий пищевода, желудка, кишечника, печень, поджелудочная, щитовидная, паращитовидная и зобная же-

лезы, эпителий трахеи, бронхов, легких, эпителий мочевого пузыря, мочеиспускательного канала; из мезодермы — гладкая мускулатура, скелетные мышцы, сердечная мышца, дерма, соединительная ткань, хрящи, сосуды, почки, семенники, яичники.

Одновременно формируются и окружающие зародыш плодные оболочки, поддерживающие, защищающие эмбрион и обеспечивающие его питание (рис. 9.5). С боков эмбриона формируется складка из эктодермы и мезодермы, которая, разрастаясь, окружает эмбрион и срастается над ним. Эта внутренняя оболочка получила название «амнион». Полость амниона наполняется прозрачной водянистой жидкостью, выполняющей роль биологически активной промежуточной среды между плодом и организмом матери. Она является вначале продуктом жизнедеятельности трофобласта, затем продуктом секреторной деятельности амниотического эпителия, а также транссудации из кровеносных сосудов амниона. Амниотическая жидкость содержит белки, жиры, углеводы, ферменты, витамины, гормоны, другие биологически активные вещества, в частности катехоламины, серотонин, гистамин, ацетилхолин, простагландины, а также метаболиты всех этих веществ. Околоплодные воды являются промежуточным звеном в гормональном обмене между организмом матери и плода. Амниотическая жидкость обладает бактериостатическими свойствами. Однако не исключается возможность проникновения через амнион вирусов и даже бактерий.

На ранних стадиях развития плода амниотические воды участвуют в его питании, способствуют развитию дыхательных путей и пищеварительного тракта, а позднее осуществляют функции почек и кожного покрова. В околоплодных водах происходит постоянный и быстрый обмен веществ. Кроме того, амниотическая жидкость обеспечивает равномерное давление на все ткани развивающегося организма и их нормальное развитие, создает плоду возможность двигаться. Она предотвращает слипание поверхности эмбриона и плода с окружающей его оболочкой, а во время родового акта способствует расширению шейки матки и увлажняет родовые пути. В конце внутриутробного развития количество амниотической жидкости у овец и коз около 0,5...1,2 л, у коров 3...5, у кобыл до 3...7 л.

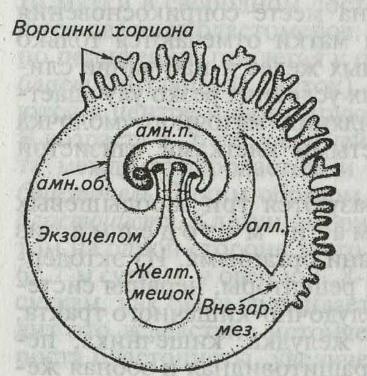


Рис. 9.5. Схематическое изображение зародыша млекопитающего с эмбриональной плацентой и плодными пузырями (*алл.* — аллантоис, *амн. об.* — амниотическая оболочка, *амн. п.* — амниотическая полость, *желт. мешок* — желточный мешок, *внезар. мез.* — внезародышевая мезодерма)

Наружная оболочка плода (сосудистая) — *хорион* возникает из трофобласта и мезодермы. *Мочевая оболочка* (*аллантоис*) образуется из выпячивания первичной кишки.

У всех животных при многоплодной беременности каждый плод имеет совершенно обособленные водную, мочевую и нередко сосудистую оболочки. У коров при многоплодной беременности сосудистая оболочка часто бывает общей, но с обособленными для каждого плода зонами распространения кровеносных сосудов и плацентарных связей. При образовании анастомозов между сосудами различных плодов кровь одного плода попадает в кровеносную систему другого, оказывая на него определенное эндокринное воздействие. Гормоны мужской особи задерживают нормальное развитие половых органов у телочек, и они, как правило, рождаются с недоразвитыми половыми органами и остаются бесплодными. У овец и коз при многоплодной беременности общая сосудистая оболочка нередко встречается, но анастомозы кровеносных сосудов отмечаются как исключение.

Внутриутробный период развития разделяют на три основные фазы. З а р о д ы ш е в а я ф а з а (до имплантации эмбриона) продолжается 7...15 сут (7...9 у крольчих, 11...13 у овцематок и свиноматок, 13...15 у коров и кобыл). Э м б р и о н а л ь н а я ф а з а — фаза закладки органов продолжается у крольчих с 9-х по 18-е сутки, у овцематок с 13-х по 46-е, у свиноматок с 13-х по 38-е, у коров с 13-х по 60-е и у кобыл с 15-х по 97-е сутки. П л о д н а я ф а з а — фаза структурного и физиологического совершенствования органов продолжается у крольчих с 19-х по 30-е сутки, у овцематок с 47-х по 150-е, у свиноматок с 39-х по 114-е, у коровы с 61-х по 284-е и у кобыл с 98-х по 335-е сутки.

Эмбриональная диапауза. У некоторых видов животных зигота, достигнув стадии бластоцисты, длительное время не прикрепляется к слизистой оболочке рогов матки (куницеобразные, косуля, медведи, некоторые виды кенгуру, броненосцы, скунсы, морской заяц). Период от оплодотворения ооцита до имплантации зародыша получил у этих животных название э м б р и о н а л ь н о й д и а п а у з ы или л а т е н т н о й с т а д и и б е р е м е н н о с т и. Эмбриональная диапауза имеет большое биологическое значение, позволяя животным рожать потомство в наиболее благоприятный сезон года. Например, у соболей сезон спаривания приходится на июль, а щенение самок происходит в апреле — начале мая следующего года. Тем не менее в феврале и начале марта бластоцисты в матке находятся еще в свободном состоянии. Следовательно, беременность от начала имплантации бластоцист до родов длится у соболя около 1 мес. Зигота у американской норки достигает в своем развитии стадии бластоцисты за 8 сут и может находиться в роге матки в таком состоянии до 49 сут. Заканчивается эмбриональная диапауза за 29 сут до родов. Во время эмбриональной диапаузы желтые тела представляют собой вполне

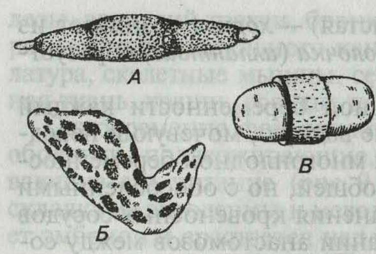


Рис. 9.6. Различные типы плацент у млекопитающих:

А — диффузная плацента свиньи; *Б* — котиледонная плацента жвачных; *В* — поясковая (зональная) плацента собаки

сформированные образования, но уровень их секреторной деятельности ниже, чем при имплантации.

Плацента. В связи с имплантацией и развитием зародыша начинают происходить глубокие изменения в матке. Уже на ранних стадиях развития трофобласт плотно прилегает к эндометрию и внедряется в него. Вначале это очень рыхлая связь, но постепенно благодаря изменениям в эндометрии, хорионе, как и позднее в аллантохорионе контакт становится теснее (имплантация). Возникшая при этом структура называется плацентой, она предназначена для связи плода с материнским организмом и осуществления обмена веществ между ними. Это решающий фактор эмбриогенеза, определяющий нормальное развитие плода. Плацента является уникальным образованием, выполняющим одновременно функцию легких, кишечника, печени, почек и эндокринной железы.

Плацента имеет материнскую часть, образовавшуюся из эндометрия, и зародышевую, образовавшуюся из хориона или аллантохориона и обращенную в полость плода.

По расположению ворсинок хориона различают четыре типа плацент (рис. 9.6).

Рассеянная, или диффузная. Ворсинки равномерно покрывают всю поверхность хориона. Этот тип встречается у лошадей, свиней, ослиц, верблюдиц.

Множественная, или котиледонная. Ворсинки образуют группы на отдельных участках — котиледоны, которые соединяются с утолщениями матки — карункулами. Этот тип встречается у коров и овец.

Зональная (кольцевидная, или поясковая). Ворсинки опоясывают среднюю часть хориона, образуя структуру, напоминающую кольцо. Характерна для самок плотоядных животных (кошки, собаки).

Дисковидная. Ворсинки сосредоточены на ограниченной поверхности хориона. Дисковидные плаценты характерны для всех представителей грызунов и приматов (в том числе для человека).

По глубине проникновения ворсинок хориона в материнскую часть плаценты, т. е. по степени взаимосвязи плодной и материнской ткани, плаценты подразделяют также на четыре типа (рис. 9.7).

Эпителиохориальная (полуплацента) плацента имеется у кобыл, свиней, верблюдиц, ослиц, самки бегемота и неко-

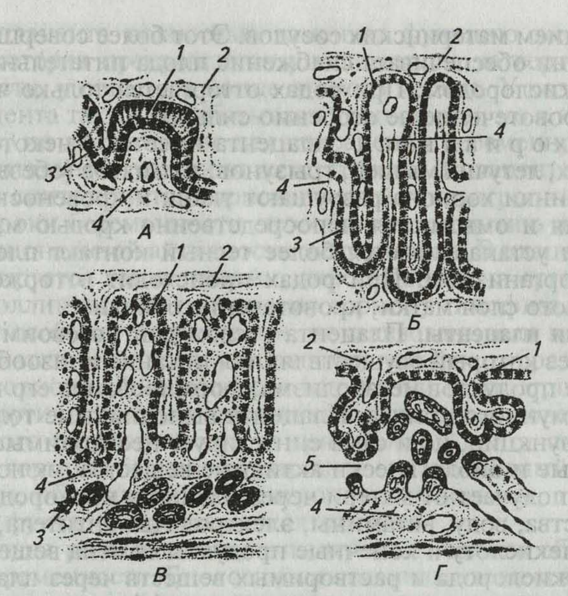


Рис. 9.7. Взаимоотношения зародышевых и материнских тканей в плацентах различных типов:

А — эпителиохориальная плацента (свинья); *Б* — десмохориальная плацента (жвачные); *В* — эндотелиохориальная плацента (хищные); *Г* — ворсинковая гемохориальная плацента (приматы); *1* — трофобласт; *2* — соединительная ткань хориона с зародышевыми сосудами; *3* — эпителий матки; *4* — соединительная ткань слизистой оболочки матки с материнскими сосудами; *5* — кровеносные лакуны

торых сумчатых. Ворсинки хориона проникают в просвет маточных желез, тесно соприкасаясь со слизистым эпителием матки, но не разрушают материнские ткани. Питание плода после имплантации осуществляется за счет маточного молочка или эмбриотрофа. При родах не происходит разрушения и отторжения ткани эндометрия; кровотечения нет.

Десмохориальная (синдесмохориальная, соединительнотканая) плацента имеется у жвачных (корова, овца, коза, лосиха). Ворсинки хориона разрушают эпителий и железы эндометрия, внедряясь в соединительную ткань стенки матки — карункулы. При родах целостность эндометрия нарушается только на отдельных участках.

Эндотелиохориальная (вазохориальная) плацента имеется у хищных животных. Ворсинки хориона, внедряясь, разрушают не только эпителий и соединительную ткань эндометрия, но и стенки кровеносных сосудов, кроме эндотелия. Питание плода происходит из крови матери, отделенной от трофобласта толь-

ко эндотелием материнских сосудов. Этот более совершенный тип плацентации обеспечивает снабжение плода питательными веществами и кислородом. При родах отторгается только часть эндометрия; кровотечение не особенно сильное.

Гемохориальная плацента имеется у некоторых насекомоядных, летучих мышей, грызунов, приматов (обезьяны, человек). Ворсинки хориона разрушают ткани и кровеносные сосуды эндометрия и омываются непосредственно кровью матери. При этой связи устанавливается более тесный контакт плода с материнским организмом. При родах происходит отторжение эндометриального слоя матки; кровотечение обильное.

Функции плаценты. Плацента — сложный по своим функциям орган, через который осуществляются питание и газообмен плода, выделение продуктов метаболизма, формирование его гормонального и иммунного статуса. Плацента выполняет не только транспортные функции, но и сама синтезирует необходимые для плода питательные и биологически активные вещества, включая гормоны. Плод получает от матери через плаценту кислород, питательные вещества, воду, витамины, электролиты, антитела, а передает матери углекислоту и конечные продукты обмена веществ.

Обмен кислорода и растворимых веществ через плацентарную мембрану подчинен законам осмоса и диффузии, чему способствует разница парциального давления в крови матери и плода. В крови плода концентрация калия, натрия, фосфора выше, а белков, липидов, нейтральных жиров, глюкозы ниже, чем в крови матери. Газообмен в плаценте аналогичен процессу в легких и определяется наличием плацентарного кровообращения. Транспорт газов происходит постоянно, так как плацента не обладает способностью к накоплению кислорода и углекислоты.

В плаценте обнаружены витамины A, B, C, D и многие ферменты, под действием которых белки, жиры, углеводы расщепляются и могут усваиваться тканями плода. В ней откладываются запасы гликогена, жира и витаминов, т. е. в плаценте не только синтезируются, но и депонируются питательные вещества.

Через плаценту не проникают в кровь плода крупномолекулярные вещества, некоторые микроорганизмы, паразиты и их яйца. Способность эпителия хориона пропускать одни вещества из крови матери в кровь плода и задерживать или подвергать биохимической обработке другие получила название плацентарного барьера. Однако возможен переход из крови матери некоторых вредных веществ, таких, как наркотики, алкоголь, никотин, сульфаниламиды, антибиотики, ртуть, мышьяк и т. д. Вирусы также способны преодолевать плацентарный барьер.

Во взаимоотношениях между организмом матери и плода плацента выполняет роль эндокринного органа. В плаценте всех млекопитающих животных синтезируется эстрадиол. В плаценте приматов и овцы синтезируется прогестерон, причем в таком количе-

стве, что плацента полностью заменяет функцию желтого тела яичника, которая прекращается у человека на четвертом месяце беременности, у овцы — в конце второго месяца. У коз, свиней и коров плацента также вырабатывает прогестерон, но в небольшом количестве, не достаточном для сохранения беременности после экспериментального удаления желтого тела. В плаценте приматов и грызунов синтезируется хорионический гонадотропин, который в ранние сроки беременности способствует развитию и становлению функциональной активности желтого тела. В плаценте лошадей синтезируется гонадотропин, действующий на организм аналогично фолликулстимулирующему гормону гипофиза. Он вырабатывается особыми структурами, локализованными в слизистой оболочке матки, — эндометриальными чашами, образованными клетками хориона. Доказательств выработки гонадотропина плацентой у других животных пока нет. Вместе с тем у овец, коз, самок крупного рогатого скота и приматов плацента синтезирует другой тип гормона белковой природы — плацентарный лактогенный гормон, обладающий лютеотропным действием, т. е. стимулирующий функционирование желтого тела.

Значительна роль плаценты в иммунологическом обеспечении развития беременности. Биологически активные вещества и гормоны, синтезируемые плацентой, оказывают влияние на различные отделы иммунной системы матери, подавляют активность лимфопоэза, блокируют рецепторы воспринимающих клеток.

Особенности плацентарного кровообращения и кровообращения плода. Питательные вещества плод при плацентарном кровообращении получает посредством сосудов пуповины. Обмен веществ происходит между материнской кровью, циркулирующей в сосудах слизистой оболочки матки (материнская плацента), и кровью плода, циркулирующей в капиллярах его сосудистой оболочки (плодная плацента). Кровообращение плода представляет собой замкнутую систему, изолированную от кровеносной системы матери; кровеносные сосуды матери и плода между собой не сообщаются (рис. 9.8).

Все органы и ткани тела плода снабжаются кровью, содержащей небольшое количество кислорода и повышенное — углекислоты. Кровь плода, получившая питательные вещества и кислород из крови матери, приближается по показателям к артериальной. Из многочисленных капилляров сосудистой оболочки (хориона) плода формируется крупный сосуд — пупочная вена (у жвачных — двойная). Она находится в пупочном канатике и через пупочное кольцо брюшной стенки поступает в плод, затем к воротам печени и соединяется с воротной веной, где происходит первое смешение артериальной крови пупочной вены с венозной кровью воротной вены.

У плодов лошади и свиньи смешанная кровь распространяется по капиллярам печени, собирается в печеночную вену, впадающую в заднюю полую вену, где смешивается с венозной кровью

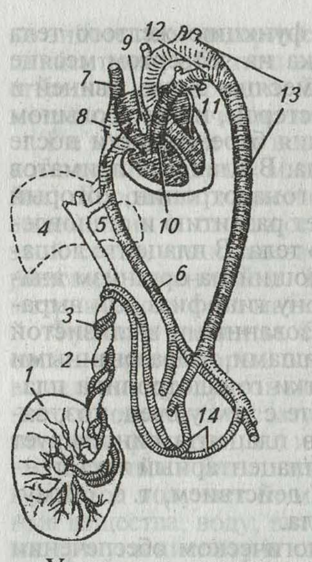


Рис. 9.8. Схема кровообращения плода млекопитающих:

1 — плацента; *2* — вена от плаценты; *3* — пупочные артерии от подвздошной артерии плода; *4* — печень; *5* — венозный проток; *6* — задняя полая вена; *7* — передняя полая вена; *8* — правое предсердие; *9* — овальное отверстие между предсердиями; *10* — легочная артерия; *11* — ветви, питающие легкие; *12* — боталлов проток; *13* — дуга аорты; *14* — ветви от подвздошных артерий, переходящие в пупочные артерии (густота штриховки соответствует степени венозности крови)

задней полой вены. У плодов жвачных животных пупочная вена минует печень. Кровь пупочной вены через особый (аранциев) проток поступает в заднюю полую вену. Небольшая часть крови из пупочной вены проникает через воротную вену в печень для питания этого органа. По задней полой вене смешанная венозная кровь поступает в правое предсердие.

У плода в перегородке между предсердиями находится овальное отверстие с клапаном, открывающимся в сторону левого предсердия. В правом предсердии смешанная кровь, поступающая по задней полой вене, еще раз смешивается с венозной кровью, поступающей по передней полой вене. Из правого предсердия часть крови проникает через овальное отверстие в левое предсердие, затем в левый желудочек, а из него в аорту. Небольшая часть крови попадает в правый желудочек, а оттуда в легочные артерии.

Легкие у плода не функционируют, поэтому кровь из легочной артерии, минуя легкие, поступает непосредственно в аорту по боталловому протоку и течет по большому кругу кровообращения, обеспечивая питание всего организма. После отдачи питательных веществ тканям плода венозная кровь собирается в полые вены.

От разветвления тазовых артерий отходят две парные пупочные артерии, которые вместе с мочевым протоком проходят в пуповине и, доходя до сосудистой оболочки (хориона) плода, дробятся там на мелкие ветви и капилляры, из которых кровь собирается в сосуды, образующие пупочные вены. Таким образом замыкается круг плацентарного кровообращения.

Функциональные изменения в организме беременных самок. Развитие беременности сопровождается рядом существенных изменений не только в половой системе самки, но и в деятельности других органов. Меняются интенсивность и характер обменных процессов. Повышается аппетит, увеличиваются потребление кормов, пищевое возбуждение, секреторная деятельность желез пищеварительного аппарата, укорачивается время переваривания корма. В обменных процессах начинают преобладать процессы ассими-

ляции. Происходит накопление азота, жира, гликогена, минеральных веществ. Возрастает потребность в питательных и минеральных веществах, витаминах. В крови повышается количество жирных кислот, нейтрального жира, фосфолипидов, холестерина. У беременной самки на 15...20 % повышается основной обмен. Увеличивается масса животного. В крови снижается уровень кальция и фосфора, усиливается извлечение их из костей. Усиливается кроветворение, в крови повышается число эритроцитов и лейкоцитов, количество гемоглобина.

Изменяется функциональная деятельность сердечно-сосудистой системы. Усиливается работа сердца, увеличивается минутный объем крови. Происходит физиологическая гипертрофия сердечной мышцы (особенно левого желудочка); возможна тахикардия. Повышается тонус сосудов. Несколько учащается дыхание.

Большую функциональную нагрузку испытывают печень и почки. Гипертрофируются мышцы брюшной стенки, развиваются молочные железы, увеличивается объем вымени. К концу беременности увеличивается подвижность в сочленениях таза. Благодаря перестройке обмена веществ и деятельности органов создаются условия для поступления веществ к плоду, для его роста и развития.

Во время беременности в организме самки увеличивается объем циркулирующей крови, усиливается эритропоэз, повышается свертываемость крови, возрастает скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Гипофиз становится больше за счет передней доли; повышаются образование и концентрация в крови гормонов передней доли гипофиза — пролактина, лютеинизирующего гормона, адренокортикотропного, тиреотропного, соматотропного гормона. Гипертрофируются надпочечники, в крови повышается концентрация их гормонов — кортикостероидов, катехоламинов. Увеличивается щитовидная железа, повышается ее функция (в первой половине беременности), в крови повышается концентрация ее гормонов — тироксина и трийодтиронина. Островковый аппарат поджелудочной железы начинает больше выделять инсулина. Повышается тонус парасимпатической, а позже симпатической нервной системы. К концу беременности понижается возбудимость коры больших полушарий головного мозга, но повышается возбудимость спинного мозга.

Для нормального протекания беременности чрезвычайно важно поддержание определенного гормонального фона в организме самки. При половом цикле, не закончившемся беременностью, с 10...12 сут начинается регрессия желтого тела; концентрация прогестерона в отходящих от яичников сосудах снижается. В случае же оплодотворения этого не происходит, что объясняется воздействием на гормональный фон самих зародышей. Один из установленных факторов их влияния — выработка ими значительного количества эстрогенов на 12-е сутки после осеменения, т. е. непо-

средственно перед имплантацией. Благодаря этому обеспечивается сохранение желтого тела. Для поддержания беременности концентрация прогестерона не должна падать ниже нормального уровня в течение всей беременности.

9.6. РОДЫ

Роды — сложная реакция организма беременной самки, возникающая в связи с завершением развития плода и выражающаяся в выведении из матки плода и плодных оболочек.

Родам предшествуют определенные структурно-физиологические изменения в организме самки. Эти изменения являются предшественниками родов, начинают проявляться за 1...3 сут до родов: расслабление связочного аппарата таза (крестцовые кости приобретают возможность смещаться вверх и вниз); опухание и увеличение половых губ; отвисание живота; укорочение шейки матки; разжижение густой, липкой слизи влагалища, слизистой пробки, закрывающей канал шейки матки, и выделение этой слизи из наружных половых органов; увеличение молочной железы и выделение из нее секрета.

Родовой процесс условно делят на три последовательные стадии: подготовительная, выведения плода и выведения последа.

Подготовительная стадия начинается сокращениями матки — родовыми схватками, чередующимися с расслаблениями. Схватки вначале короткие, с паузами до 30 мин, затем интервалы уменьшаются до 3...5 мин. Сокращения начинаются в связках, поддерживающих матку, затем переходят на вершину рога и перемещаются дальше к шейке матки. При сокращении матки в ней перемещаются мышечные пласты, она утолщается и подтягивается к позвоночнику. Раскрывается канал шейки матки. Изменяются позиции и расположение плода. Плод поворачивается на 90—180° за счет волнообразных движений плодной жидкости, вызванных сокращениями матки. Движется и сам плод. Под давлением плодные оболочки проникают в канал шейки матки, разрывается сосудистая оболочка и через разрыв выходят мочевая и водная оболочки, которые расширяют шейку матки. Плодные оболочки разрываются, и околоплодная жидкость изливается, увлажняя родовые пути и подготавливая их к изгнанию плода. Часть околоплодной жидкости задерживается плодом и выливается позже.

Стадия выведения плода — продвижение плода по родовому каналу начинается активными сокращениями матки, мышц брюшного пресса и спинных мышц. Сокращения мышц брюшного пресса и спинных мышц, связанные с выведением плода из матки, называются потугами. Потуги продолжительностью около 1 мин чередуются паузами до 2...3 мин. За счет движущей силы — схваток и потуг плод выводится через родовые пути.

С т а д и я в ы в е д е н и я п о с л е д а наступает после рождения плода. В эту стадию схватки и потуги становятся реже. Понижение давления в ворсинках сосудистой оболочки, связанное с родами, ослабляет связь околоплодных оболочек с материнской частью плаценты. За счет схваток и потуг плодная часть плаценты отделяется от материнской части и выводится через родовые пути.

У коров в связи с особенностями связи плодной и материнской части плаценты стадия выведения последа более продолжительная, чем у других видов животных; отмечаются случаи задержания последа, требующие врачебного вмешательства (табл. 9.4).

9.4. Продолжительность родов

Вид животного	Подготовительная стадия	Стадия выведения	
		плода	последа
Корова	4...6 ч	0,5...4 ч	7...12 ч
Овца	4...6 ч	0,5...1,5 ч	1...2 ч
Свинья	2...6 ч	2...6 ч	Послед изгоняется вслед за плодом
Кобыла	До 12 ч	10...30 мин	5...30 мин

Регуляция процесса родов осуществляется с участием *нейрогуморальных механизмов*. Перед родами концентрация прогестерона в организме самки медленно снижается, а затем быстро падает. Однако самая низкая концентрация прогестерона отмечается только через несколько часов после завершения родов. Концентрация эстрогенов в последнюю неделю беременности значительно возрастает, а после родов резко снижается, что объясняется выработкой эстрогенов плацентой. В последние дни беременности повышается уровень кортикостероидов. Важнейший фактор, регулирующий родовой процесс, — повышение концентрации глюкокортикоидов в крови плода, что связано с усиленной секрецией АКТГ гипофизом и процессами созревания надпочечников плодов. Глюкокортикоиды с кровью достигают плаценты и способствуют образованию там эстрогенов из андрогенов, вырабатываемых надпочечниками плодов. Эстрогены повышают чувствительность матки к воздействию окситоцина и одновременно влияют на выработку в плаценте и матке простагландинов, обусловливающих лютеолиз (регрессию желтых тел) и снижение уровня прогестерона. Все это приводит к стимуляции миометрия эстрогенами и окситоцином.

Окситоцин оказывает влияние на маточную мускулатуру только тогда, когда концентрация прогестерона снижается до 30 % исходной, что происходит незадолго до родов. Поэтому окситоцин не применяют для индукции родов, а используют только с целью усиления сократительной функции матки в родовой или послеро-

довой период. У многоплодных животных максимальное количество окситоцина вырабатывается гипофизом после выведения первого плода, что связано с нервными импульсами, вызванными механическим раздражением родовых путей.

Простагландины оказывают прямое действие на стимуляцию мышц матки. Они также способствуют выделению окситоцина из гипофиза матери и плодов, а он, в свою очередь, оказывает влияние на выделение простагландинов.

В течение всей беременности желтое тело вырабатывает пептидный гормон релаксин. В циклическом желтом теле он не образуется. Во время беременности он накапливается в лютеальных клетках желтого тела, а в предродовой период за 48 ч до выведения плодов начинает в больших количествах выделяться в кровь. Основная роль релаксина заключается в расслаблении связок сочленений подвздошных и крестцовых костей и расширении родового канала; он действует в синергизме с эстрогенами и простагландинами. Релаксин снимает также тормозящее влияние прогестерона на сокращение мышц матки в ответ на окситоцин. Секреции релаксина способствуют простагландины.

Таким образом, в роли пускового механизма родового процесса выступают глюкокортикоиды, а основного осуществляющего механизма — простагландины. Кортикоиды и простагландины во врачебной практике используются для индукции родов.

9.7. ПОСЛЕРОДОВОЙ ПЕРИОД

Послеродовой период включает промежуток времени с момента выделения последа до завершения инволюции половых органов, возвратных изменений деятельности половых и других органов.

В первые сутки после родов у самки нормализуются пульс, температура тела, ритм дыхания, двигательная активность желудка и кишечника (в первые дни после родов возможна временная атония желудочно-кишечного тракта). Через три дня исчезает отечность наружных половых органов. К пятому дню восстанавливаются до исходного состояние связочного аппарата и подвижность в сочленениях таза. В первую декаду за счет активных сокращений значительно уменьшается матка; атрофируются, дегенерируют, подвергаются распаду и рассасыванию структуры слизистой оболочки. Одновременно происходит образование нового эпителиального покрова. У коров исчезают маточные крипты. В течение всего этого времени из наружных половых органов животного происходит выделение продуктов распада перерожденного эпителия, крови, секрет желез матки. Подобные выделения носят название лохий.

У коровы в течение 10 сут в яичнике сохраняется желтое тело. Со второй декады после родов в яичниках появляются завершаю-

щие созревание фолликулы. Восстанавливаются половые циклы. После родов начинает нарастать интенсивность образования молока и соответственно изменяется направленность обмена веществ, повышаются секреторная деятельность пищеварительных желез, двигательная активность желудка и кишечника.

Продолжительность послеродового (сервисного) периода у коров составляет 15...27 сут, у овец — 18...20, у свиней — 15...17, у кобыл — 8...12 сут.

9.8. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЗАРОДЫШЕЙ У ЖИВОТНЫХ

Трансплантацию (пересадку) зародышей от одного животного (донора) к другому (реципиенту) применяют с целью получения многочисленного потомства от элитных высокопродуктивных животных, быстрого размножения экзотических пород скота, проверки самок по качеству потомства, экспорта и импорта зародышей от элитных животных и др.

При стимуляции элитной коровы определенными гормонами можно вызвать созревание не одного, а нескольких фолликулов одновременно, т. е. *суперовуляцию*.

После осеменения в рогах матки через 5 сут окажется несколько морул. Их извлекают и пересаживают менее продуктивным коровам — реципиентам, у которых срок охоты совпадает со сроком коровы-донора или на одни сутки позже, чем у донора.

Множественное развитие фолликулов в яичниках высокопродуктивных животных обычно стимулируют сывороткой жеребых кобыл (СЖК), содержащей гонадотропный гормон с выраженным фолликулостимулирующим эффектом.

Корове для стимуляции одновременного развития большого числа фолликулов однократно внутримышечно вводят СЖК, а через 1...2 сут — простагландин $F_{2\alpha}$ или эстрадиол (для подавления функции желтого тела). Спустя 1...2 сут животное приходит в охоту. При инъекции 1500 ЕД СЖК число овулировавших фолликулов составляет 8...11, при дозе 2000 ЕД — 10...14, а при дозе 2500 ЕД — 10...17.

Зародыши у доноров извлекают двумя методами: хирургическим и нехирургическим.

При *хирургическом методе* у коровы под местным наркозом делают боковой разрез кожи и прилегающих тканей в области голодной ямки. Рог матки пережимают кишечным жомом на расстоянии 2—3 см от тела матки. В воронку яйцевода вводят канюлю. В роге матки выше жома делают небольшой разрез и вставляют пластмассовую канюлю. Через воронку яйцевода осторожно вводят питательную жидкость и вымывают ею зародыши из яйцевода и рога матки. Таким способом удается извлечь около 60 % зародышей.

При нехирургическом методе для извлечения зародышей применяют вымывание из рогов матки с помощью специальных катетеров. Катетер вводят через шейку матки поочередно в каждый рог, промывая их несколько раз специальным раствором. Промывной жидкости при данной манипуляции расходуется гораздо больше, чем при хирургическом способе (800 мл против 100...150 мл). Недостаток этого метода заключается в том, что необходимо много времени на тщательные исследования большого объема промывной жидкости. Зато зародыши можно извлекать непосредственно у коров в стойлах, а не в специальных операционных. Кроме того, он позволяет многократно использовать выдающихся в генетическом отношении животных в качестве доноров.

Консервацию зародышей производят в жидком азоте при −196 °С. Процесс замораживания продолжается 3...5 ч. Столько же длится и оттаивание зародышей перед пересадкой. Наибольшая выживаемость отмечена у зародышей, извлеченных на 4...6-е сутки их жизни (55...60 %).

9.9. ОСОБЕННОСТИ РАЗМНОЖЕНИЯ ПТИЦ

Размножение птиц имеет ряд характерных черт, которые прежде всего связаны с условиями развития зародыша. В отличие от млекопитающих животных развитие эмбрионов птиц происходит вне организма матери, причем не в водной среде, как у рыб и амфибий, а на суше. В связи с этим яйца птиц обладают сложной системой яйцевых оболочек, предохраняющих зародыш от повреждений и прежде всего от высыхания. Кроме того, яйца содержат большой запас питательных веществ, необходимых для развития зародыша. В ходе эмбриогенеза значительного развития достигают амнион, аллантоис и желточный мешок, которые берут на себя функции питания зародыша, газообмена и обмена веществ.

Особое значение для ветеринарных специалистов имеет изучение физиологии репродуктивного аппарата домашних птиц, особенно кур-несушек, основная хозяйственно полезная ценность которых связана именно с деятельностью органов размножения.

Половое созревание курицы яйценоских пород завершается к 4...5 мес, более крупных мясных — к 6...8 мес, петушки созревают несколько раньше. Продолжительность половой активности домашней птицы составляет у петуха до 4 лет, у кур до 6, у индюка до 3, у индейки до 5, у селезня и утки до 4, у гусака до 5, у гусыни до 8 лет.

Семенники у самцов птиц расположены в брюшной полости на уровне трех последних ребер. В период половой деятельности семенники становятся крупнее; в извитых канальцах образуются спермии. Спермии через семявыносящие канальцы, которые впа-

дают в придаток семенника, переходят в семяпровод, открывающийся в стенке клоаки сосочком. Придатки семенников развиты слабо, придаточные половые железы у птиц отсутствуют. Совокупительного органа у петуха нет, он вводит семя, прижимая свою клоаку к клоаке самки. У селезней и гусаков копулятивный орган (половой член) состоит из фиброзной ткани, образующей кавернозное тело. На его поверхности спирально проходит семенной желоб, который при эрекции превращается в канал.

Объем эякулята у петуха достигает 0,8 мл, количество сперматозоидов в 1 мл составляет 5...7 млрд, при частом совокуплении число сперматозоидов снижается.

С наступлением линьки половая активность петуха постепенно ослабевает и наступает состояние полового покоя. В отличие от яйцеклеток спермии способны длительное время сохраняться в яйцеводе кур, не теряя своей оплодотворяющей способности. Например, куры несут оплодотворенные яйца еще в течение 20 сут после отсадки самцов, у индеек и гусынь этот срок более продолжителен. У регулярно спаривающихся кур все отделы яйцевода заполнены сперматозоидами. После спаривания спермии не сразу появляются в воронке яйцевода, где происходит оплодотворение. Первые оплодотворенные яйца курица несет лишь на третий день.

У птиц функционирует только левый яичник; правый, хотя и закладывается, вскоре редуцируется. Соответственно у птиц имеется только один яйцевод, состоящий из воронки, белковой части, перешейка, «матки» («известковой» части) и влагалища, которое открывается в клоаку (рис. 9.9). Общая длина яйцевода у курнесушек достигает 60 см.

Яичник подвешен на брыжейке под передней долей почки. Его глубокий слой образует сосудистую зону, поверхностный слой — фолликулы разной величины и зрелости, прикрепленные на богатых кровеносными сосудами выростах серозной оболочки. В разгар яйцекладки яичник напоминает кисть винограда; у курицы-несушки в нем содержится от 500 до 3500 ооцитов на разных стадиях оогенеза. Первое мейотическое деление происходит примерно за час до овуляции. Завершение второго мейотического деления и выделение второго направительного тельца происходят уже после разрыва фолликула, попадания яйца в воронку яйцевода и проникновения в яйцо спермия.



Рис. 9.9. Органы размножения курицы:

1 — яичник; *2* — воронка яйцевода; *3* — белковая часть яйцевода; *4* — перешеек; *5* — «матка»; *6* — прямая кишка (влагалище); *7* — клоака

В ходе своего развития ооциты накапливают в цитоплазме желток, за счет которого достигают значительных размеров (35...40 мм в диаметре у курицы). В созревающих яйцах выделяют первичный и вторичный желток. Первичный желток является производным цитоплазматических структур самого ооцита, а вторичный — результатом секреторной деятельности клеток фолликулярного эпителия. Образование желтка длится около двух недель. Желток куриного яйца состоит из мелких и крупных гранул, более крупные из них называются желточными шарами. Различают белый и желтый желток, которые различаются по интенсивности окраски и строению желточных шаров. Слои белого и желтого желтков чередуются. В процессе развития ооцита в яичнике курицы слои желтого желтка откладываются в цитоплазме ооцита днем, а слои белого желтка — ночью, когда в яичник поступает меньше питательных веществ из крови.

В яичнике периодически происходит овуляция через полчаса после снесения предыдущего яйца. Длительность этого процесса составляет 1...2 мин. У птиц желтое тело не образуется, поэтому овуляция не задерживается и яйцекладка может быть ежедневной.

После разрыва фолликулярной оболочки ооцит проскальзывает в воронку яйцевода, который при этом перистальтически сокращается, что способствует его продвижению в направлении клоаки. В воронке яйцевода может осуществляться оплодотворение. В этом случае сперматозоиды проникают в яйцо через покрывающие его две нежные пленки. Процесс дробления оплодотворенной яйцеклетки начинается через 4...5 ч после овуляции. Дробление у птиц в отличие от млекопитающих животных частичное дискоидальное. Дробится только зародышевый диск на анимальном полюсе яйца, имеющий ничтожные поверхность и объем по сравнению с недробящейся массой желтка. При попадании яйца в матку дробящийся зародыш состоит из 4...8 бластомеров, а к моменту откладывания их число достигает 256. В таком состоянии яйцо более трех недель может сохранять способность к дальнейшему развитию, если будут созданы соответствующие температурные условия и влажность.

Движению ооцита по яйцеводу способствует мерцательный эпителий стенки яйцевода. Прохождение по верхней части яйцевода до белковой части длится около 15...18 мин. В белковой части, длина которой 30...40 см, формируемое яйцо находится 3...3,5 ч. При продвижении желток вращается вокруг продольной оси, что происходит благодаря спиральному расположению слизистой оболочки яйцевода. В процессе вращения наслаивается четыре слоя белка, выделяемого железами яйцевода.

Сначала желток покрывается тонким слоем плотного белка, который вследствие вращения желтка образует на его полюсах шнурообразные тяжи — халазы. Благодаря наличию халаз желток может свободно вращаться таким образом, что при перевора-

чивании яйца зародышевый диск всегда находится сверху, так как ее вегетативная часть тяжелее анимальной (где расположен дробящийся зародыш). Следовательно, при естественном насиживании зародышевый диск всегда смещается ближе к телу наседки.

В белковой части яйцевода наращивается 40...50 % белка, остальной — в перешейке и матке, где яйцо может находиться 1,5...20 ч. В перешейке начинается образование подскорлуповой оболочки, состоящей из двух листков, которые в области тупого конца разделяются, между ними появляется воздушная камера — пуга. После образования подскорлуповой оболочки яйцо принимает форму, характерную для данного вида птицы.

В матке начинается медленное образование на яйце известковой (скорлуповой) оболочки — скорлупы. В период формирования скорлупы усиливается кровоснабжение матки, в результате чего в ее клетки возрастает поступление солей кальция, которые выделяются в полость матки. В скорлупе имеется большое число пор, через которые осуществляются газообмен и испарение воды. Больше пор расположено на тупом конце яйца, в связи с чем при хранении яиц в сухом месте увеличиваются размеры воздушной камеры.

Таким образом, готовое к откладке яйцо окружено целым рядом яйцевых оболочек, через которые осуществляется связь зародыша с окружающей средой — его питание и защита при развитии вне материнского организма (рис. 9.10). Все яйцевые оболочки по происхождению подразделяют на первичные, вторичные и третичные. Первичная оболочка носит название собственно желточной оболочки и является производным цитоплазмы яйцеклетки. Вторичная оболочка представляет собой продукт жизнедеятельности клеток фолликулярного эпителия. Третичные оболочки формируются в результате деятельности желез различных отделов выводящих половых путей — это белковая, подскорлуповая и скорлуповая оболочки.

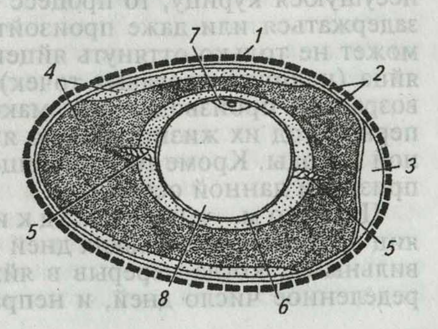


Рис. 9.10. Схема строения куриного яйца:

1 — скорлупа; *2* — подскорлуповые пленки; *3* — воздушная камера; *4* — белковая оболочка (белок); *5* — халазы; *6* — желточная оболочка; *7* — зародышевый диск; *8* — желток

Яйцекладка. Происходит через влагалище — широкое мышечное образование, соответствующее размерам яйца. Во время снесения яйца матка опускается, влагалище и клоака выворачиваются и яйцо выскальзывает наружу через верхний край влагалища, не соприкасаясь ни с влагалищем, ни с клоакой. Этот процесс выведения яйца осуществляется благодаря сокращению мышц клоаки.

Процесс формирования яйца в яйцеводе продолжается от 23 до 30 ч, при этом яйцо более 80 % времени находится в известковой части яйцевода. У большинства кур-несушек овуляция наступает через 10...30 мин после снесения предыдущего яйца. Таким образом, овуляция и оплодотворение происходят с незначительным интервалом, не превышающим 20 мин. Если за этот период оплодотворение не произошло, то яйцо остается неоплодотворенным, даже если в яйцеводе присутствуют сперматозоиды.

Процесс яйцекладки у птиц регулируется нейрогуморальными механизмами. Подобно млекопитающим созревание фолликулов в их яичнике стимулируется гонадотропным гормоном передней доли гипофиза. Еще один гормон гипофиза — лютеинизирующий — контролирует процесс овуляции. В самом яичнике также образуются гормоны — это эстрин, или фолликулярный гормон, синтезирующийся в клетках фолликулов, и прогестерон, или гормон желтого тела. Эстрин стимулирует увеличение яйцевода и деятельность его желез. Повышая метаболизм, эстрин регулирует его таким образом, чтобы обеспечить синтез и доставку необходимых для образования яйца веществ.

В естественных условиях яйцекладка у птиц, как правило, бывает весной. Однако у кур благодаря селекционной работе (систематический отбор на яйценоскость) удается вызвать почти непрерывную яйцекладку в течение всего года. Одним из наиболее важных стимулирующих факторов является длина светового дня. Яйцекладка прекращается с наступлением линьки при очень низкой окружающей температуре. Внешние раздражители также оказывают влияние на яйцекладку. Если спугнуть несущуюся курицу, то процесс яйцекладки может значительно задержаться или даже произойти на следующий день, а испуг может не только оттянуть яйцекладку, но и ухудшить качество яйца (наличие кровавых точек). Яйценоскость птиц связана с возрастом производителей: максимальная наблюдается у кур в первый год их жизни, однако яйца мельче стандартов для данной породы. Кроме того, на яйцекладку влияют наследственные признаки данной особи.

Циклом яйцекладки называется период снесения яиц в течение нескольких дней подряд. Циклы могут быть правильными, когда перерыв в яйцекладке происходит через определенное число дней, и неправильными — с перерывами че-

рез разное число дней. У плохих несушек циклы короткие, а перерывы в яйцекладке длинные.

Развитие зародыша у птиц осуществляется благодаря и н к у б а ц и и. Различают естественную инкубацию — развитие зародыша под наседкой (насиживание) и искусственную инкубацию — развитие зародыша в инкубаторе. Для создания оптимального режима в инкубаторах учитывают, что развитие зародышей в яйцах происходит при перемежающейся температуре 37...40 °С. При искусственной инкубации продолжительность эмбрионального развития у кур составляет 20...21 сут, у уток и индеек — 27...28, у гусей — 29...30 сут.

Глава 10
ФИЗИОЛОГИЯ ЛАКТАЦИИ

●

Физиология лактации рассматривает закономерности роста и развития молочной железы, ее взаимодействие с другими системами организма, образование молока и его выведение во время сосания или доения. Лактационная функция присуща только лишь одному, наиболее совершенно организованному классу позвоночных животных — млекопитающим. Способность вскармливать детенышей молоком обеспечивает развивающемуся организму новорожденного наиболее полноценное питание и на самых ранних этапах развития защиту от воздействия неблагоприятных факторов среды.

Строение молочной железы как сложноорганизованного органа, состоящего из ряда тканей (железистой, мышечной, соединительной, жировой и т. д.), обеспечивает оптимальные условия для образования специфического секрета. Железистая, или секреторная, ткань молочной железы у всех видов млекопитающих имеет вид гроздевидной пористой массы, состоящей из ветвящихся протоков, заканчивающихся альвеолярными расширениями. Каждая альвеола представляет собой небольшой пузырек (диаметр от 0,1 до 0,3 мм), стенка которого внутри выстлана одним слоем железистых (секреторных) клеток, а на наружной располагаются миоэпителиальные клетки, обладающие сократительной способностью. Слепой конец альвеолы имеет округлую форму; на противоположной стороне сужение переходит в выводной проток (рис. 10.1). Молочные альвеолы объединяются в отдельные группы, или дольки, имеющие длину около 1,5 мм, ширину 1 и высоту 0,5 мм; их объем 0,7...0,8 мм^3. Тонкие выводные протоки, начинаясь от альвеол, постепенно сливаются с аналогичными протоками соседних альвеол во внутридольковые протоки. Дольки, в свою очередь, объединяются в более крупные образования — доли, имеющие широкие выводные протоки: диаметр долей достигает 2...17 мм. У коров, коз и овец долевые протоки открываются в своеобразные расширения — молочные цистерны. Крупные выводные протоки существенно отличаются по строению от начальных выводных протоков: слизистая оболочка их выстлана двухслойным цилиндрическим эпителием, а внутренняя стенка имеет складчатую поверхность. За эпителиальным слоем в стенке прото-

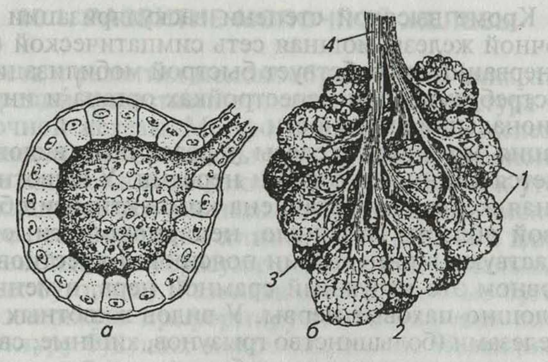


Рис. 10.1. Структура альвеолярного отдела молочной железы:

а — альвеола; *б* — долька молочной железы; *1* — дольки; *2* — внутридольковые протоки; *3* — междольковые протоки; *4* — выводящие протоки

ка располагаются циркулярно и продольно гладкомышечные волокна. Устья протоков заканчиваются утолщением циркулярного слоя мышц в виде сфинктеров. Молоко, образующееся в альвеолах, по протоковой системе попадает в молочную цистерну — резервуар, который по своему анатомическому строению можно разделить на цистернальный отдел железы и цистерну соска. Наиболее выражена цистерна у коров и коз; у кобыл на один сосок приходится две цистерны. Полость молочной цистерны отделена от цистерны соска круговой сфинктерообразной складкой.

Соединительная ткань, или строма, молочной железы выполняет механическую, поддерживающую и защитную функции. В соединительнотканой основе проходят кровеносные, лимфатические сосуды, нервы, и она является продолжением соединительнотканого аппарата брюшной стенки. Брюшная фасция формирует соединительнотканую пластинку, которая, переходя в область основания вымени, образует подвешивающую связку, состоящую из двух листков, и делит вымя на правую и левую половины. Снаружи вымя поддерживается наружной фасцией, представляющей собой продолжение поверхностной брюшной фасции. Соединительная ткань формирует многочисленные перегородки — трабекулы — между долями, дольками и альвеолами. Благодаря оптимальному соотношению эластических и коллагеновых волокон в строме при наполнении вымя больше растягивается в горизонтальном направлении (в стороны), чем в вертикальном (вниз).

Жировая ткань вымени у коров составляет в среднем 43 % органа и развивается независимо от подкожной жировой клетчатки. Она тесно связана с кровеносной системой молочной железы: каждая жировая клетка непосредственно контактирует с петлей

капилляра. Кроме высокой степени васкуляризации в жировой ткани молочной железы мощная сеть симпатической (адренергической) иннервации способствует быстрой мобилизации жировых запасов, востребуемых при перестройках органа и интенсификации функциональной активности.

Иннервация молочной железы у различных видов животных осуществляется спинномозговыми нервами. У животных, у которых молочная железа представлена компактными образованиями в паховой области (жвачные, непарнокопытные и морская свинка), участвуют в иннервации пояснично-крестцового сплетения: в основном это наружный срамной нерв, в меньшей степени — подвздошно-паховые нервы. У видов животных с множественными железами (большинство грызунов, хищные, свиньи и т. д.) иннервация осуществляется межреберными и поясничными нервами. Молочные железы обладают развитым рецепторным аппаратом, благодаря которому осуществляется тактильная и температурная рецепция; афферентные нервы обеспечивают передачу соответствующей информации в различные отделы ЦНС. Эфферентные нервы (симпатический отдел вегетативной нервной системы) осуществляют как адренергическое, так и холинергическое нервное влияние на течение процессов развития и функционирования молочной железы.

Кровоснабжение молочных желез осуществляется из различных отделов сосудистой системы и имеет видовую специфичность. У коровы, козы и кобылы кровь поступает в основном через наружную срамную артерию, а оттекает по наружной срамной и подкожной брюшной венам. У свиноматки к наружной срамной прибавляются передняя подчревная артерия, которая питает молочные железы, находящиеся краниальнее пупка, и артериальные ветви, доставляют кровь из внутренней и наружной грудных артерий к первым парам грудных желез. Развитие интраорганных артерий тесно связано с развитием железистой паренхимы. У высокопродуктивных коров емкость артериального русла в 4—5 раз выше, чем у малопродуктивных. Артерии I и II порядка имеют обычно бифуркационный тип деления с углом отхождения менее 90°. Артерии сначала следуют по междолевым и междольковым пространствам, а затем образуют капиллярную сеть во внутридольковой соединительной ткани.

Лимфатическая система молочной железы наряду с венозной является системой оттока и состоит из замкнутых лимфатических капилляров, расположенных в паренхиме, и объединяющих их лимфатических сосудов. Лимфа оттекает по лимфатическим капиллярам и сосудам, проходит через лимфатические узлы и по выносящим лимфатическим сосудам поступает в поясничную лимфатическую цистерну, а из нее по грудному лимфатическому протоку попадает в переднюю полую вену и вместе с кровью в сердце.

10.1. РАЗВИТИЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В ходе роста и развития молокообразующего аппарата и подготовки к секреции существенно изменяются структура и функция тканей молочной железы. Морфогенез молочной железы (*маммогенез*) начинается в эмбриональный период. У эмбрионов по обеим сторонам живота в виде узких длинных полосок утолщенного эпителия закладываются так называемые млечные (молочные) линии. По мере роста млечные линии уменьшаются в длине, становятся прерывистыми и образуют серию эктодермальных утолщений (млечных бугорков). Развивающиеся млечные бугорки опускаются в мезенхиму и преформируются в млечные почки — первичную структуру будущих молочных желез. Мезенхима, разрастаясь, дает начало будущей соединительной и жировой ткани. Уже на ранних этапах эмбрионального развития отмечаются различные соотношения эпителиальной и мезенхимальной частей зачатка органа. Развитие жировой ткани у телочек начинается гораздо раньше, чем у бычков, и раньше, чем формирование жировых клеток обнаруживается в подкожной жировой клетчатке.

Во время роста млечной почки мезодерма дифференцируется на четыре слоя:

предшественник мускулатуры соска (слой, ближайший к млечной почке);

будущая строма соска;

мезенхимальные клетки, рыхло окружающие ветвящиеся окончания протоков, образуют в дальнейшем соединительную ткань долек и долей;

предшественник внутридольковых перегородок и межальвеолярной соединительной ткани.

Мезенхима не только источник развития опорного аппарата органа, она принимает особое участие в процессах дифференцировки клеток молочной железы как в эмбриональный период, так и в ходе предлактационной подготовки молочной железы. К моменту рождения у плодов большинства видов животных оказываются сформированными соски, связочный аппарат и междольковые перегородки.

От рождения до наступления половой зрелости в молочной железе происходит развитие системы протоков. Например, у телок в возрасте 6 мес молочная железа имеет цистерну с небольшой полостью, куда открывается разветвленная система протоков. Увеличение размера вымени в этот период происходит в основном за счет роста жировой и соединительной ткани. Наиболее интенсивное развитие молочной железы начинается перед первой течкой в период половой зрелости и сопровождается образованием нежной и хорошо васкуляризированной ткани вокруг протоков и их эпителиальных почек. До наступления беременности дольчато-альвеолярный маммогенез выражен очень слабо, и только во вре-

мя беременности система протоков и дольчато-альвеолярная система достигают своего максимального развития. Наряду с собственно клеточными изменениями в период предлактационного становления структуры альвеолярной системы существенно изменяется цитоархитектоника ткани молочной железы. Эстрогены, как правило, стимулируют рост протоков, а прогестерон совместно с эстрогенами ответствен за рост и развитие альвеол. Важно отметить, что процессы развития миоэпителиальных клеток контролируют эстрогены. Развитие миофибриллярного аппарата и другие признаки дифференциации клеток миоэпителия наблюдают при введении эстрадиола девственным животным, прогестерон подобного действия не оказывает. Впрочем, прогестерон оказывает тормозящее влияние и на деятельность зрелой миоэпителиальной клетки в лактационный период, увеличивая латентный период молоковыделительной реакции альвеол на окситоцин и ацетилхолин.

Для успешного развития альвеолярного отдела молочной железы необходимо присутствие таких гормонов, как кортикостероиды (глюкокортикоиды) и пролактин. При авторадиографическом исследовании на гистологических срезах меченные радиоактивным изотопом (тритием) эстрогены связываются исключительно с железистой тканью органа. Повышение содержания половых стероидов вызывает усиление секреции пролактина и, возможно, соматотропного гормона. Установлено, что введение эстрогенов и прогестерона способствует усилению кровоснабжения молочной железы, число капиллярных сплетений вокруг протоков значительно возрастает.

Из недифференцированных групп клеток, накапливающихся в результате интенсивной пролиферации в ампулообразных концевых утолщениях протоков, начинают формироваться альвеолы благодаря особенностям межклеточных взаимодействий. Влияние мезенхимы, способствующее дифференциации клеток секреторного эпителия, конечно, неравнозначно сказывается на всех клетках клеточного скопления. Известно ее преимущественное влияние на периферический слой клеток за счет индуцирующего мезенхимального фактора.

Анализ морфологической картины показал, что до второй трети беременности молочная железа заполнена главным образом огромными прозрачными жировыми клетками (липоцитами) с оттесненными к периферии тонким слоем цитоплазмы и сплюснутыми ядрами. Эти клетки составляют объединения из отдельных долек, разделенных между собой и поддерживаемых тяжами из рыхлой соединительной ткани. В соединительнотканой строме отмечали кровеносные сосуды. Известно, что около 50 % жировой ткани составляют клетки стромы (а не жировые), являющиеся строительным материалом для будущей паренхимы молочной железы.

В последней трети беременности жировые клетки молочной железы, как правило, постепенно замещаются соединительнотканной стромой, причем этот процесс сопровождается значительным выведением триглицеридов из жировой клетки и использованием их в пластическом и энергетическом обеспечении развивающегося органа. Впоследствии все жировые клетки замещались, а на их месте начиналась интенсивная пролиферация недифференцированных клеток галактофорных каналов с мелкими темноокрашенными ядрами.

Тяжи пролиферирующих недифференцированных клеток встречаются и среди жировых клеток на тех участках, где еще не закончилось их замещение железистой паренхимой. Из недифференцированных скоплений клеток формировались альвеолы четко выраженной сферической формы. Учитывая миграционные возможности клеток зачатков альвеол, можно предполагать «сортировку» и взаимную пространственную ориентацию клеточных элементов будущей альвеолы. Одной из причин, обусловливающих формирование альвеолы из скопления клеток, являлись, возможно, складывавшиеся в этот период межклеточные взаимосвязи. Клетки зачатка альвеолы, непосредственно контактировавшие с окружающей соединительной тканью мезенхимального происхождения, находятся в преимущественном положении по отношению к индуцирующим влияниям, так как через соединительнотканую строму окружающих альвеол проходила капиллярная сеть, обеспечивавшая благоприятные условия для метаболизма этих клеток. Вполне очевидна первоочередность этих наружно расположенных клеток в процессе дифференцировочных превращений, а также изменений поверхностных мембран.

Создание комплекса мембранных органелл, новых для клеточной поверхности, способствовало объединению клеток наружного слоя в сферический монослой вдоль внутренней поверхности альвеол, который характеризовался метаболической и регуляторной кооперацией различных клеточных популяций. Клетки, не подвергшиеся индуцирующим влияниям, отслаивались, а затем подвергались дегенеративным изменениям и деструкции с помощью протеолитических ферментов лимфоидных клеток и автолиза, очищавших просвет альвеолы и выводного протока для выведения секрета в лактационный период. В альвеоле оставались только наружно расположенные клетки, что обусловливало формирование монослоя секреторного эпителия, выстилавшего полость.

В молочной железе в период, предшествующий родам, происходят интенсивные иммунобиологические процессы. В первичном молочном секрете за 5...12 сут до родов содержалось значительно больше иммунологических факторов (Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов, лизоцима, естественных антител), чем в молозиве, взятом сразу после родов. Имеются сведения о важной роли клеточных и неклеточных элементов внутридольковой соединительной ткани

в период дифференцировки и инволюции молочной железы у лабораторных животных. Важно отметить, что подавление деятельности регионарного лимфатического узла (источника лимфоидных клеток) существенно нарушает морфологические процессы и подавляет развитие структуры альвеолы.

Одним из важных процессов становления лактации является период завершения маммогенеза, когда происходит формирование структуры железистой паренхимы органа. Особая роль принадлежит иммунокомпетентным клеткам (сегментоядерные лейкоциты, лимфоциты и макрофаги) как локальным регуляторам, оказывающим влияние на течение целого ряда ключевых процессов. Таким образом, при формировании окончательной структуры альвеолярного отдела молочной железы лимфоидные клетки полости альвеол наряду с образованием иммунологических факторов молозива, вероятно, участвуют в формировании альвеолярного комплекса и дифференцировке секреторных клеток молочной железы. Включение в процесс дифференцировки индуцирующих влияний мезенхимы и аутоиммунных процессов дополняется специфическими изменениями в структуре секреторных клеток и их мембран, приуроченными к периоду становления лактационной функции. Поэтому своеобразие состава молозива и его отличие от зрелого молока определяются интенсивностью аутоиммунных процессов. Оценивая клеточный состав молозива в первый день после родов, можно судить о полноценности иммунобиологических процессов, предшествующих началу лактационного периода. Высокое содержание в молозиве клеток лимфоидной природы (макрофагов, нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов) и наличие признаков их активации (образование агрегатов из 3 и более клеток) свидетельствует о высокой эффективности аутоиммунных процессов подготовки молочной железы к лактационному периоду. Слабость иммунной системы или отвлечение резервов иммунной системы на борьбу с другими антигенами приводит к нарушению предлактационной подготовки органа и последующей гипогалактии.

Молозиво выделяется в первые 5...7 сут лактации и существенно отличается от зрелого молока (табл. 10.1)

10.1. Химический состав секретов молочной железы, %

Показатель	Молозиво	Молоко
Вода	66,4	87,0
Азотсодержащие соединения	23,14	3,56
Казеин	5,57	2,76
Альбумины + глобулины	16,92	0,75
Жир	6,5	3,7
Лактоза	2,13	7,78
Зола	1,37	0,90

Молозиво обладает высокой биологической ценностью и калорийностью и является незаменимой пищей для новорожденных. В молозиве коровы содержится в два раза больше сухих веществ, белков в 1—5 раз больше, альбуминов и глобулинов в 20—25 раз, а минеральных солей в 1,5 раза больше, чем в молоке. Повышенное содержание магния, обладающего послабляющим действием, способствует активации перистальтики кишечника новорожденных и удалению первородного кала (мекония). Белки молозива по своему аминокислотному составу даже более полноценные, чем молочные. Вместе с этим с молозивом новорожденные животные получают иммуноглобулины, которые способны всасываться в кишечнике, не разрушаясь. Таким образом, за счет иммунитета, сформированного в организме матери в ходе пассивной иммунизации, детеныш приобретает свой собственный физиологический иммунитет, предохраняющий его в начальном периоде жизни от патогенной микрофлоры. Наряду с иммуноглобулинами молозиво содержит лизоцим, оказывающий свое антибактериальное действие.

В процессе жизнедеятельности организм животного постоянно вступает в контакт с различными антигенами окружающей среды. В отличие от взрослого организм новорожденного, почти полностью изолированный от антигенов плацентарным барьером в процессе внутриутробного развития, обладает лишь минимальным количеством собственных антител. Даже если бы организм новорожденного был в состоянии так же интенсивно, как организм взрослого животного, реагировать на различные антигены, ему бы потребовалось очень много времени для выработки достаточного количества антител, необходимых для защиты. Последствия из-за отсутствия собственных антител или более слабой по сравнению со взрослым организмом иммунореактивности новорожденного компенсируются передачей ему материнских антител.

По времени передачи материнских антител млекопитающих можно разделить на три большие группы (табл. 10.2). В первую группу с послеродовой передачей материнских антител можно объединить всех копытных (жвачные, лошади и свиньи). Во вторую группу с предродовой передачей антител входят морская свинка, кролик, человек. В третью группу животных, обладающих пред- и преимущественно послеродовой передачей, входят собака, мышь и крыса.

10.2. Тип плацентации и пассивная передача иммунитета (X — степень передачи, O — отсутствие передачи)

Вид животного	Тип плаценты	Передача иммунитета	
		предродовая	послеродовая
Человек	Гемохориальный	XXX	O
Мышь	»	X	XX
Крыса	»	X	XX

Вид животного	Тип плаценты	Передача иммунитета	
		предродовая	послеродовая
Морская свинка	Гемохориальный	XXX	O
Кролик	Гемоэндотелиальный	XXX	O
Собака	Эндотелиохориальный	X (X-)	XX (XXX)
Овца, коза	Синдесмохориальный	O	XXX
Корова	»	O	XXX
Свинья	Эпителиохориальный	O	XXX
Лошадь	»	O	XXX

Пассивный иммунитет у копытных животных передается с молозивом, у собак и мышевидных грызунов передача антител продолжается в молочный период лактации.

Материнские антитела попадают в кровообращение плода до рождения через сосуды желточного мешка или плаценту, а после рождения — с молозивом через стенку кишечника, обеспечивая ему, как и взрослым особям, защиту против внедряющихся в организм возбудителей болезни (табл. 10.3).

10.3. Передача пассивного иммунитета

Вид животного	Период передачи	
	предродовой	послеродовой
Жвачные (бык, коза, баран)	—	O XXX (36 ч)
Свинья	—	O XXX (36 ч)
Лошадь	—	O XXX (36 ч)
Собака	X	XX (10 сут)
Мышь	X	XX (16 сут)
Крыса	X	XXX (20 сут)
Морская свинка	XXX	XXX O
Кролик	XXX	XXX O
Человек	XXX	XXX O

Пассивная передача материнских антител плодам в утробный период во многом определяется типом плаценты. Эпителиохориальная (у моногастричных копытных) и синдесмохориальная (у жвачных животных) плаценты, состоящие из шести слоев, не пропускают антитела; эндотелиохориальная плацента (у плотоядных) из четырех слоев частично пропускает антитела; гемохориальная плацента (у приматов, грызунов) из трех слоев пропускает полностью или частично антитела; однослойная гемоэндотелиальная плацента (у морских свинок, кроликов на поздней стадии беременности) полностью пропускает антитела матери (табл. 10.4).

10.4. Пассивный перенос материнских антител

Вид животного	Путь передачи
Лошадь, корова, овца, свинья	Молозивно-кишечный
Собака	Плацентарный и молозивно-кишечный
Крыса, мышь	Желточный мешок и молозивно-кишечный
Кролик, морская свинка, птица	Желточный мешок
Приматы (обезьяна, человек)	Плацентарный

Однако и здесь проницаемость плаценты для разных классов иммуноглобулинов различна. Иммуноглобулины классов IgA, IgE и IgM практически не проходят через плаценту, а из иммуноглобулинов класса IgG фракция IgG_1 проходит лучше, чем IgG_2.

Исходя из вышесказанного, можно полагать, что для большинства новорожденных животных именно молозиво является единственным и основным источником антител.

Молозиво в организме выполняет две важные биологические функции — питательную и защитную. П е р в а я определяется высоким содержанием в нем энергетических и биологически активных веществ. В молозиве более высокое по сравнению с молоком количество сухих веществ, белков, жиров, минеральных компонентов. Уровень белка в молозиве в 2—3 раза выше, чем в молоке. Основную массу белков молозива составляют иммуноглобулины, обеспечивающие его в т о р у ю функцию.

Антитела из молозива должны пройти через стенку кишечника в неизмененном виде, поэтому в первые дни жизни у новорожденного (24...36 ч) наблюдается так называемый покой ферментативного пищеварения. В желудочном соке отсутствует свободная соляная кислота, а пищеварительные ферменты желудка и кишечника находятся в неактивном состоянии. Слизистая оболочка тонкого отдела кишечника способна пропускать ряд компонентов молозива без предварительного их расщепления — в первую очередь материнские антитела и лимфоциты, обеспечивающие иммунную защиту.

В молозиве животных содержатся три основных класса иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, способные обеспечить полноценную защиту. Наиболее интенсивное всасывание иммуноглобулинов в желудочно-кишечном тракте новорожденного животного происходит в первые 24 ч его жизни и продолжается около 96 ч.

Иммунные глобулины накапливаются в молочной железе двумя путями. П е р в ы й п у т ь — это занос с кровью (иммунитет *трансжелезистый*), при этом титр антител в молозиве зависит от их концентрации в крови матери. В т о р о й п у т ь — выработка антител в молочной железе в ответ на проникновение антигена (иммунитет *диалетический*). Установлено, что молочная железа

содержит большое количество плазменных клеток, которые продуцируют иммунные глобулины. Экспериментальные данные подтверждают, что при введении антигенов непосредственно в молочную железу можно получить высокий титр антител в молозиве и молоке. Накопление антител в молочной железе и появление их в молозиве происходят непосредственно перед родами. Установлено, что у здоровых животных, содержащихся в нормальных условиях и на сбалансированном рационе, уровень антител в молозиве в 3...15 раз выше, чем в крови. Основную массу иммуноглобулинов молозива составляют IgG, содержание которых резко снижается на 5...7-е сутки и сохраняется на таком уровне в молоке. Иммуноглобулины класса М молозива состоят из смеси молекул, часть которых перешла из сыворотки крови, а другая — синтезировалась в плазматических клетках молочной железы.

Главным источником лизоцима у новорожденных также служит молозиво. Наиболее оно богато лизоцимом в первый день лактации.

Молозиво содержит необходимый набор витаминов. Особенно важно присутствие витамина А — одного из факторов, обеспечивающих состояние естественной резистентности организма животных. Если учесть, что биотрансформация β-каротина в витамин А у млекопитающих животных до месячного возраста отсутствует, то основным его источником в раннем постнатальном периоде будет молозиво и молоко.

Можно отметить, что для новорожденных животных молозиво является основным источником защитных факторов и во многом определяет их способность противостоять неблагоприятному воздействию факторов внешней среды. Любые отклонения в составе молозива, появление в нем токсических веществ могут привести к тяжелым негативным последствиям. Следует помнить, что пассивно приобретенный иммунитет направлен прежде всего против тех антигенов, с которыми была в контакте мать, и эффективен лишь в том случае, если новорожденное животное растет в той же среде и сталкивается с той же микрофлорой, что и его мать. При перевозке животных в другие регионы повышается вероятность встречи с такими возбудителями, против которых у них нет материнских антител. Повышенная в этом случае опасность заражения должна компенсироваться строгим соблюдением санитарно-гигиенических правил содержания и кормления, а также своевременной и высокоэффективной специфической профилактикой.

На протяжении молозивного периода в секрете молочной железы поддерживается высокое содержание нейтрофилов, обладающих мощным цитотоксическим действием и способных эффективно фагоцитировать обломки клеток, инородные частицы и микроорганизмы. Удаляемые из молочной железы отмирающие клетки эпителия альвеол и протоков фагоцитируют макрофаги, а присутствующие в молозиве эозинофилы уменьшают проявления

иммунных реакций, нейтрализуя гистамин и кинины. Базофильные лейкоциты наряду со своей способностью к фагоцитозу могут выделять физиологически активные вещества — гепарин и гистамин, обладающие сосудорасширяющим действием. После завершения молозивного периода количество клеток в молоке снижается и они вновь появляются лишь в конце лактационного периода — в начале сухостойного периода, когда инволюция железистой паренхимы проходит с использованием подвижных и оседлых макрофагов, а альвеолярную ткань вытесняет жировая.

10.2. БИОСИНТЕЗ ОСНОВНЫХ КОМПОНЕНТОВ МОЛОКА

Молоко — сложный биологический продукт. В молоке содержится более 100 различных веществ, все незаменимые аминокислоты, более 30 жирных кислот, значительное количество макро- и микроэлементов, 17 витаминов и десятки других необходимых организму детеныша веществ. Некоторые из основных составляющих молочный белок (казеин) и молочный сахар (лактоза) присутствуют только в молоке. Содержание различных компонентов в молоке зависит от условий кормления и содержания, стадии лактации, функционального состояния организма животного, уровня молочной продуктивности, наследственности, породы, возраста, времени отела, сезона года и т. д. На состав и количество молока оказывают существенное влияние гормоны гипофиза и других эндокринных желез.

Белки. Представлены казеином и сывороточными белками. Казеин составляет 76...86 % общего белка молока; по степени содержания фосфора различают его α-, β-, γ-, κ-фракции.

Электрофоретическая подвижность фракций при щелочном pH снижается от α- до κ-, относительная молекулярная масса колеблется от 18 000 до 24 000. Гетерогенность этих фракций отражает этапы синтеза и внутриклеточной обработки секреторного продукта. Молекулы казеина в клетке образуют особым способом структурированные комплексы — мицеллы, которые кроме казеина содержат ионы кальция, неорганического фосфата и цитрата.

Сывороточные белки молока составляют 14...24 % общего белка молока и представлены альбуминами и глобулинами. Лактоальбумины, являясь пластическими белками, участвуют в построении тела новорожденного. α-лактоальбумин коровьего молока — это белок, состоящий из одной полипептидной цепи с относительной молекулярной массой 15 000. Сывороточный альбумин также состоит из одной полипептидной цепи, относительная молекулярная масса которой 68 000. Лактоглобулины, представляющие собой иммунные глобулины, представлены двумя

фракциями: эвглобулин и псевдоглобулин. Их количество составляет около 2 % белков коровьего молока, причем количество IgG наибольшее, IgM — среднее, IgA — наименьшее.

Липиды. В основном (98...99 %) представлены триглицеридами; незначительную часть составляют лецитин, кефалин, сфингомиелин, холестерин, эргостерин, цереброзиды, а также свободные жирные кислоты, жирорастворимые витамины и каротиноиды. Молочный жир существенно отличается от жира, отложенного в жировых депо; он содержит около 20 жирных кислот — жирные кислоты с нечетным числом атомов, моно-, ди- и триеновые, с разветвленной цепью и насыщенные с четным числом атомов. Эти особенности подтверждаются различными физико-химическими константами: температурой плавления, числом омыления и т. д.

Синтез молочного жира включает два процесса: образование жирных кислот и глицерина и затем образование триглицеридов молока. Предшественниками жирных кислот молочного жира (в частности высокомолекулярных) служат кислоты липидов крови. Вместе с этим молочная железа поглощает триглицериды крови, входящие в состав липопротеидов.

В капиллярах молочной железы обнаружена липопротеиновая липаза, расщепляющая хиломикроны. В синтезе молочного жира принимает участие фракция неэстерифицированных жирных кислот. С кровотоком в железу доставляется стеариновая кислота, которая превращается в олеиновую. Пальмитиновая кислота молочного жира либо синтезируется тканью органа, либо поступает из крови. Предшественники низкомолекулярных жирных кислот — ацетат и β-оксибутират образуются в рубце при сбраживании углеводсодержащих компонентов корма.

Глицерин — вторая составляющая молочного жира, поступает в железу из циркулирующей крови или в ней же синтезируется из глюкозы. Важно отметить, что жировая ткань вымени принимает активное участие в синтезе предшественников жира, которые и в последующем, переходя из жировых клеток межальвеолярной жировой ткани, включаются в состав молочного жира. В нелактационный период вымя поглощает из крови глюкозу, ЛЖК и кетоновые тела с достоверно более низкой интенсивностью, чем при лактации. В молочной железе также происходит образование ненасыщенных жирных кислот из насыщенных, причем молочная железа нелактирующих коров способна выделять в кровь ненасыщенные жирные кислоты.

Углеводы. Представлены в основном лактозой, которая синтезируется исключительно в ткани молочной железы. Лактоза (дисахарид) под действием лактазы желудка новорожденных расщепляется на глюкозу и галактозу, необходимые для организма новорожденного в качестве источника энергии и для пластических целей. Особое значение имеет галактоза для синтеза церебро-

зидов развивающегося мозга. Вместе с натрием и калием, входящими в состав молока, лактоза является осмотически активным компонентом и обеспечивает необходимый уровень поступления жидкости в организм новорожденного.

Фермент, синтезирующий лактозу, — лактозосинтетаза состоит из белковых субъединиц А и В. Субъединица А, являясь неспецифической галактозилтрансферазой, активизирует перенос галактозы из УДФ-галактозы на N-ацетилглюкозамин. В молочной железе он действует в комплексе с α-лактоальбумином (субъединица В) и выполняет функцию переноса галактозы только на глюкозу, т. е. α-лактоальбумин является компонентом, ограничивающим синтез лактозы. Предшественником лактозы (молочного сахара) служат глюкоза крови, а также ацетат, пропионат и глицерин после их преобразования в глюкозу в печени или непосредственно в молочной железе.

Витамины. Представлены 17-ю из 20 известных и делятся на жирорастворимые и связанные с молочным жиром — A, D, E, K и водорастворимые, находящиеся в плазме, — аскорбиновая, фолиевая, *п*-аминобензойная, никотиновая, пантотеновая кислоты, биотин, инозит, пиридоксин, рибофлавин, тиамин, витамин B_{12}.

Функциональное назначение этих биологически активных веществ рассмотрено в главе 11. Необходимо отметить, что, благодаря деятельности микрофлоры рубца жвачных и поступлению витаминов с кормом, молоко является полноценным источником витаминов для питания новорожденных.

Минеральные вещества. Необходимы для поддержания осмотического давления совместно с лактозой и как пластический материал для построения скелета и ферментов организма детеныша. Они составляют 0,75 % всего состава молока и представлены: калием (24,06 %), натрием (6,05 %), кальцием (23,17 %), магнием (2,63 %), железом (0,44 %), фосфорной кислотой (27,98 %), хлором (13,45 %), серной кислотой (1,267 %), лимонной кислотой (0,1 %). Наиболее значимыми минеральными составляющими молока являются калий, кальций, фосфор и магний. Две трети кальция в молоке представлены в коллоидной форме в виде кальциевого казеината, а оставшаяся треть связана с лимонной и фосфорной кислотами и частично находится в ионизированном состоянии. Кроме макроэлементов в молоке присутствуют многочисленные микроэлементы, необходимые для построения металлоферментов развивающегося организма и участвующие в регуляции процессов развития. Особое значение в ходе лактации приобретают микроэлементы медь и цинк, потребность в которых у молодняка выше, чем у взрослых животных; в период лактации в организме матери может наступить микроэлементдефицитное состояние. Некоторые микроэлементы входят в состав некоторых ферментов, присутствующих в молоке: железо содержится в пероксидазе, медь в церуллоплазмине и т. д.

Ферменты. Присутствуют в полости выводящей системы молочной железы в результате поступления клеточного материала в просвет альвеол и протоков. Фрагменты клеток содержат полноценные ферментативные системы, которые продолжают функционировать в просвете цистерны и в свежевыдоенном молоке, благодаря чему молоко способно менять свой состав («созревать»). Так, в протоковой системе и в свежевыдоенном молоке продолжается синтез лактозы, тем более что компоненты лактозосинтетазы (α-лактоальбумин) входят в состав белков молока. Фермент молочная протеаза находится в комплексе с казеином. Лизоцим молока (мурамидаза) — фермент класса гидролаз, катализирует разрушение полисахаридов, локализованных в стенках бактерий, что обусловливает антибактериальные свойства молока. Помимо упомянутых ферментов проявляется активность эстераз (среди них холинэстераза), каталаз, альдолаз, щелочной фосфатазы, ксантиоксидазы и пероксидазы. Кроме сугубо секреторноклеточных ферментов в молоке присутствуют ферменты лейкоцитов и бактериальной флоры.

10.3. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МОЛОКА

Наиболее полно изучено молоко коровы. Оно имеет слабокислую реакцию: pH составляет 6,3...6,9, что соответствует 0,000000251 свободных ионов водорода на 1 л молока. Кислые свойства обусловлены белками, фосфорнокислыми и лимоннокислыми солями. Плотность цельного молока при 20 °С составляет 1,026...1,032; вязкость молока меняется в течение лактации от 1,2 до 2,0 сантипуаз; поверхностное натяжение соответствует 2/3 поверхностного натяжения воды и равно 49 mN/m. Осмотическое давление молока как биологической жидкости не отличается от осмотического давления крови и составляет в среднем 6,7 атм. Температура замерзания около 0,555 °С, теплопроводность приблизительно 1,8 кДж, удельная теплоемкость 3,9 кДж; электропроводность изменяется в течение лактации. Коэффициент лучепреломления составляет 1,347...1,362. Цвет молока зависит от вида животного: белый цвет определяют коллоиды и жировые включения; желтоватый оттенок обусловлен повышенным содержанием каротина.

10.4. СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ СЕКРЕТОРНОГО ПРОЦЕССА

Секретообразование тесно связано с функционированием секреторных клеток альвеолярного эпителия и их структурных компонентов. Наиболее важные звенья в цепи клеточных процессов, обеспечивающих образование и выделение из клетки секреторно-

го продукта, следующие: а) синтез различных типов РНК (рРНК, мРНК, тРНК), обусловленный генетической информацией, содержащейся в ядре; б) участие мРНК и тРНК в синтезе белка на рибосомах (полисомах); в) деятельность структур эндоплазматического ретикулума в сегрегации и перемещении секреторного продукта; г) концентрация и «упаковка» секреторного продукта структурами комплекса Гольджи.

Понятие «организация секреторного процесса» включает и строгую регламентацию секретообразования. Многообразные процессы синтеза и преформирования первичных и промежуточных форм секреторного продукта строго локализованы и проходят в определенные промежутки времени. Эта пространственно-временная последовательность обязательно укладывается в рамки секреторного цикла. Весьма важной особенностью многих клеток является изменение их морфологических параметров на всех его этапах. Методы электронной микроскопии и авторадиография, а также цитофизиологические наблюдения в ходе прижизненного исследования позволили выявить конкретные этапы секреторного цикла: 1) поступление веществ — предшественников секрета в тело клетки; 2) синтез первичного секрета; 3) внутриклеточный транспорт, дальнейшая обработка и накопление секреторного продукта; 4) удаление из клетки, выведение секрета (экструзия). Таким образом, с е к р е т о р н ы й   ц и к л — это последовательное прохождение клеткой стадий метаболических и структурных перестроек, обеспечивающих полное превращение секреторного продукта от поступления веществ-предшественников до вывода из тела клетки готового сформированного продукта секреции.

Изменения, происходящие в секреторном эпителии при интенсификации секреции, указывают на то, что некоторые процессы приходятся на начало секреторного цикла — активация ядерного аппарата совпадает с интенсификацией транспортных процессов. На первых этапах секреторного цикла, сразу после удаления ранее синтезированного секрета, происходит значительное увеличение объема секреторных клеток и изменение их формы от уплощенной к цилиндрической; при одновременной интенсификации транспортных и синтетических процессов меняется биоэлектрическая активность клетки. Функциональное набухание обусловлено быстрым поступлением в клетку осмотически активных веществ — глюкозы, аминокислот и электролитов. Удлинение эпителиальных клеток связано с сократительной активностью внутриклеточных цитоскелетных структур: разрушение их с помощью колхицина предупреждает изменение формы клеток.

На начальных стадиях секреторного цикла в несколько раз усиливается активность таких транспортных ферментов, как, например, щелочная фосфатаза. С увеличением объема цитоплазмы секреторной клетки совпадает повышение уровня содержания РНК. Новообразование РНК и транспорт ее в цитоплазму вызва-

ны, в свою очередь, активацией генома клетки. Интенсификация транскрипционной активности хроматина проявляется в повышении содержания деконденсированного хроматина и усилении связывания флюоресцентных индикаторов, указывающих на дерепрессию определенных участков генома.

В ходе секреторного цикла на полисомах, расположенных на поверхности каналов эндоплазматического ретикулума, происходит синтез пептидных цепей. В полисоме на одну молекулу мРНК приходится несколько рибосом; образование полисомных комплексов обеспечивает наиболее эффективное использование мРНК. Пройдя через одну и ту же серию кодонов мРНК, рибосомы синтезируют однотипный белок. На рибосомах синтез белка осуществляется за 2...3 мин, в течение следующих 10 мин меченые аминокислоты обнаруживаются в составе пептидной или белковой молекулы в просвете каналов эндоплазматического ретикулума. В клетках молочной железы эндоплазматический ретикулум участвует и в синтезе молочного жира.

Затем секреторный продукт поступает в комплекс Гольджи, где полипептидные цепи формируют мицеллы казеина за счет образования фосфатных и кальциевых связей. Структуры комплекса Гольджи осуществляют еще одну функцию секреторной клетки — синтез молочного сахара (лактозы). Лактоза, сформированная за время прохождения компонентов комплекса Гольджи, по цитоплазме вместе с гранулами казеина переходит в полость альвеолы при опорожнении везикул. Очевидно, это наиболее удачный путь выхода молочного сахара из клетки, поскольку лактоза неспособна проникать через клеточную мембрану.

Располагающийся в конденсирующих везикулах комплекса Гольджи секреторный продукт, состоящий из казеина и лактозы, а также липидные глобулы для выведения из клетки перемещаются в ее апикальную зону. Это направленное перемещение связано с электрической поляризацией клеток альвеолярного эпителия: внутриклеточные везикулы перемещаются к положительному полюсу клетки. При действии физиологически активных веществ, усиливающих выделение секрета из клеток, развивается гиперполяризация клеточной мембраны, усиливающая степень поляризации клетки. Вместе с этим в процессах выведения секрета за пределы секреторной клетки, несомненно, участвуют сократительные элементы: цитоскелета при обработке молочной железы колхицином, веществом, разрушающим микротрубочки, экструзия прекращается.

Электронномикроскопическое исследование секреторных клеток позволяет детализировать процесс удаления секрета. Крупная жировая капля (глобула) приближается к апикальной мембране и облекается ею. По мере увеличения контакта с плазматической мембраной капля все больше выступает в просвет альвеолы. Огибая жировую каплю, плазматическая мембрана сужается у основания и перешнуровывается, а затем отрывается и попадает в по-

лость альвеолы. Выведение из клетки белка и лактозы происходит иначе: заключенные в мембраны конденсирующие вакуоли подходят к апикальной мембране. Мембрана вакуоли соединяется с плазматической мембраной, затем полость вакуоли полностью раскрывается и ее содержимое опорожняется в просвет альвеолы. Заметим, что плазматическая мембрана после того, как ее часть пошла на покрытие молочного жирового шарика, восстанавливается за счет расправления на апикальной ее поверхности стенки везикулы, приносящей белковые секреторные гранулы. Следует подчеркнуть, что декапитация и, следовательно, апокриновый тип секреции в молочной железе не происходит. Белок выходит из клетки по мерокриновому типу, а для удаления жира используется леммокриновый (лат. lemma — оболочка) принцип экструзии.

Альвеола — структурно-функциональная единица молочной железы. Как показали исследования на культивированных изолированных клетках молочной железы, уровень их секреции оказывается значительно ниже, чем в клеточном сообществе. То есть для сохранения секреторной функции железистых органов и, в частности, молочной железы, необходима целостность клеточного комплекса как функциональной единицы. Для большинства экзокринных желез, включая молочную, такой «неделимой» единицей является альвеола или ацинус. При анализе принципов объединения клеток в альвеолярном комплексе наиболее важными являются межклеточное взаимодействие и последовательность развития реакций в отдельных компонентах клеточного ансамбля.

Взаимодействие между секреторными клетками обусловлено функционированием межклеточных контактов, расположенных на сопредельных поверхностях клеток. При внутриклеточной инъекции флюоресцентной метки в одну из клеток альвеолы уже через 10...15 мин флуорохром обнаруживается в 2...3 расположенных рядом клетках, что свидетельствует о существовании межклеточного обмена крупными молекулами. При развитии физиологических реакций альвеолы первыми реагируют (около 25 % клеток), и только затем через 10...15 мин в реакцию вовлекаются остальные клетки. Система высокопроницаемых контактов объединяет клетки в функциональный синцитий при сохранении клеточной обособленности. При повреждении соседних клеток оставшиеся целыми клетки «отключают» высокопроницаемые контакты и распространение информации по альвеоле прекращается.

Барьерные свойства секреторного эпителия формируются за счет наличия специального замыкательного комплекса плотного контакта, расположенного на границе между апикальной и латеральной зонами клеточной мембраны. Через альвеолярный барьер не проникают специальные вещества (пероксидаза и флуоресцеин натрия). Все вещества, попадающие в просвет альвеолы, обязательно должны пройти через секреторную клетку.

Взаимодействие между миоэпителиальными и секреторными клетками возникает в ходе функционального сопряжения процессов выведения ранее синтезированного молока и включения клеток альвеолярного эпителия в новый секреторный цикл. Выведение молока из полости альвеол и возбуждение секреторного процесса в железистых клетках воспроизводится гормоном нейрогипофиза — окситоцином и медиатором нервной системы — ацетилхолином. Кроме того, при блокаде М-холинорецепторов реакция клеток альвеолярного эпителия не развивается, хотя сокращения миоэпителия и выведение молока из полости альвеолы происходят. В миоэпителиальных клетках на основании гистохимического исследования выявлена возможность синтеза ацетилхолина, обнаружена активность специфического фермента ацетилхолинтрансферазы. Кроме того, нарушение синтеза ацетилхолина приводит к отсутствию реакций секреторного эпителия, и только введение его извне восстанавливает секрецию. Система инактивации ацетилхолина представлена в молочной железе холинэстеразами, среди которых обнаружены как ацетилхолинэстераза, так и ацилгидролазы. Действие антихолинэстеразных препаратов, предупреждающих гидролиз ацетилхолина, обеспечивает потенцирующий эффект. Таким образом, можно говорить о существовании своеобразного механизма передачи регулирующих влияний с сократительной структуры альвеолы (миоэпителиальной клетки) на секреторные клетки с помощью медиатора (ацетилхолина), который синтезируется в миоэпителии и выделяется в пространство между секреторной и миоэпителиальной клетками и улавливается холинрецепторами на мембране секреторной клетки (рис. 10.2).

Сокращение миоэпителиальных клеток развивается при действии окситоцина и ацетилхолина, причем клетки обладают самостоятельными окситоциновыми и холинорецепторами. Атропин не прекращает сократительной реакции альвеолы, а совместный эффект действия ацетилхолина и окситоцина оказывается сильнее, чем каждого из них в отдельности. Существенное изменение сократительной активности миоэпителия наступает под влиянием катехоламинов, блокирующих сокращения альвеол в ответ на действие окситоцина. Подавление сокращений миоэпителиальной клетки связано с реакцией β-адренорецепторов, предотвращающих последующую сократительную активность. Сокращения миоэпителия развиваются при деполяризации мембраны, в том числе и под действием электрического тока с длительностью импульса не менее 350 мс.

Сократительный аппарат миоэпителиальных клеток аналогичен таковому у клеток гладкой мускулатуры и представлен миофибриллами, заполняющими тело и отростки клеток. Каждая миофибрилла построена из ориентированных в продольном направлении миофиламент толщиной от 50 до 80 нм. Обнаруживается

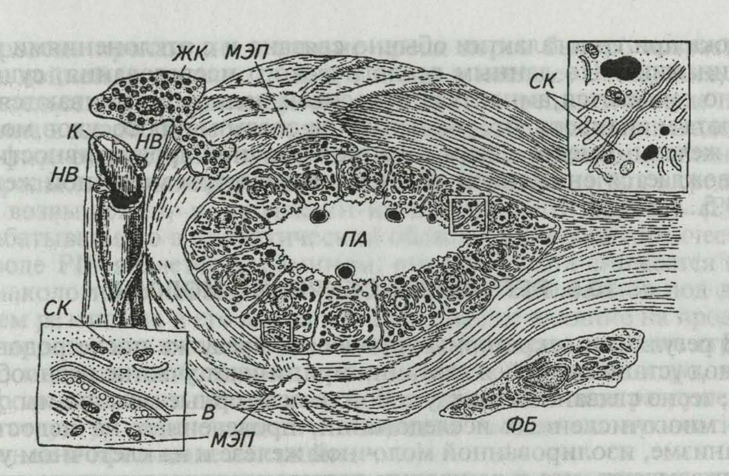


Рис. 10.2. Схема межклеточных взаимоотношений в альвеолах молочной железы:

МЭП — миоэпителиальная клетка; *СК* — секреторная клетка; *ПА* — полость альвеолы; *К* — капилляр; *В* — везикулы; *ЖК* — жировая клетка; *ФБ* — фибробласт; НВ — нервы

центральная линия прикрепления — аналог Z-мембраны. Наряду с аналогом Z-мембраны выявлены электронноплотные и электроннопрозрачные участки, подобные дискам А и I. Соединенные друг с другом и с Z-мембраной миофиламенты заполняют пространство отростков миоэпителиальных клеток, причем в месте прикрепления к плазматической мембране увеличена электронная плотность хемидесмосома. Сокращения миоэпителия связаны с повышением концентрации кальция внутри клетки. Обнаружено два места депонирования ионизированного кальция — это каналы эндоплазматического ретикулума и примембранные везикулярные структуры. При действии окситоцина и развитии сокращения миоэпителиальной клетки ионизированный кальций обнаруживается в пространстве между миофиламентами.

Кровоснабжение альвеол существенно меняется в ходе секреторного цикла, причем расширение микрососудов и раскрытие дополнительных капилляров обеспечивают рабочую гиперемию органа. Регистрация кровенаполнения сосудов, окружающих альвеолу, позволяет обнаружить наличие двухфазной реакции кратковременной вазоконстрикции (сужения сосудов), обусловленной действием окситоцина (структурного аналога вазопрессина) и длительной вазодилятацией (расширением сосудов). Интенсивность секретообразования тесно связана с полноценным кровоснабжением органа: объемный кровоток значительно возрастает при становлении лактации и увеличении молочной продуктивности в лактационный период. Нарушение образования

молока при гипогалактии обычно связано и с отклонениями в гемодинамике. По данным реологического исследования, существенно снижается амплитуда пульсовой волны, сглаживаются катакрота и анакрота, что указывает на спазм микрососудов молочной железы. Вместе с этим падение молочной продуктивности сопровождается снижением кожной температуры молочной железы на 0,5...1,5 °С.

10.5. РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ МОЛОКА

В регуляции секреторных процессов сразу же после родов и в период установившейся лактации принимают участие разнообразные, тесно связанные между собой регуляторные механизмы. Данные многочисленных исследований, проведенных на целостном организме, изолированной молочной железе и на клеточном уровне, указывают, что в регуляции деятельности железистого эпителия принимает участие нервная и эндокринная системы.

Афферентная импульсация обусловлена наличием богатого рецепторного аппарата; в молочной железе широко представлены механо-, термо- и хеморецепторы. Раздражение рецепторов молочной железы при доении или сосании приводит к выделению в кровь окситоцина, пролактина и других лактогенных гормонов. При перерезке афферентных нервов на уровне дорсальных корешков наблюдается прекращение лактации, если детеныши подпускались только к деафферентированной (денервированной) молочной железе, но если же их подпускали к соскам интактных желез, лактация продолжалась на прежнем уровне. Интенсивная электростимуляция центрального участка перерезанного нерва приводит к интенсификации секреторного процесса. Возникшая в рецепторах молочной железы афферентная импульсация поступает в спинной мозг, где формируется короткая рефлекторная дуга, развивается взаимодействие чувствительного и эффекторного нейронов, вследствие чего осуществляется так называемый сегментарный рефлекс на молочную железу.

Вместе с этим афферентные импульсы доходят до продолговатого мозга и гипоталамуса по проводящей системе спинного мозга, дорсальному продольному пучку и спиноталамическим путям. Афференты молочной железы широко представлены в гипоталамических структурах, которые ответственны за продукцию рилизинг-факторов (либеринов) и ингибирующих факторов (статинов), определяющих продукцию лактогенных гормонов. От гипоталамуса возбуждение поступает к коре больших полушарий, где и формируется общность нервных центров, осуществляющих контроль за интенсивностью лактационного процесса, и создается особое состояние организма, названное «лактационной доминантой».

Уровень пролактина в плазме крови коров быстро возрастает перед дойкой (в течении 1 мин), в конце и после ее окончания, что свидетельствует о рефлекторной регуляции секреции и выходе пролактина в кровь. Колебания уровня секреции пролактина в аденогипофизе обусловлены противоположно действующими влияниями пролактин-рилизинг-фактора (PRF), образующегося в срединном возвышении, и пролактин-ингибирующего фактора (PIF), вырабатываемого в преоптической области. По своей химической природе PIF является допамином; его продукция снижается при фармакологическом нарушении синтеза катехоламинов под действием резерпина и его аналогов. Тормозящее влияние на продукцию пролактина оказывают некоторые гипоталамические структуры; медиальная базальная область бугра, аркуатное ядро, ядра вентромедиального гипоталамуса. Электролитическое разрушение этих структур обусловливает повышение выделения пролоатина, усиление и продление лактации.

Регуляция секреции и выделения других лактогенных гормонов также тесно связана с гипоталамусом. В частности, соматотропный гормон (СТГ) принимает активное участие в регуляции секреторного процесса и введение его в оптимальных дозах не только увеличивает молокоотдачу, но и повышает абсолютное содержание в нем жира, белка и лактозы. Нарушение продукции СТГ при разрушении передней гипоталамической области связано с прекращением выделения СТГ-рилизинг-фактора (GRF). Аналогичная ситуация наблюдается и при повреждении задней части срединного возвышения и паравентрикулярного ядра. Электрическая стимуляция вентромедиального ядра гипоталамуса приводит к повышению содержания в крови СТГ в 2...12 раз. К лактогенным гормонам можно отнести и АКТГ: его совместное действие с СТГ и пролактином создает максимальный эффект и молочная продуктивность возрастает на 147 %. Галактопоэтический эффект тиреотропного гормона (ТТГ) проявляется в основном на спаде лактации и связан с увеличением в крови уровня тиреоидных гормонов. Тироксин и трийодтиронин вызывают мобилизацию жира из жировых депо, способствуют поглощению из крови жирных кислот и аминокислот, активируют микробные процессы в рубце и за счет увеличения продукции ацетата обеспечивают повышенное образование молочного жира.

Влияние инсулина на секреторный процесс тесно связано с активацией переноса сахаров и аминокислот через клеточные мембраны, что сказывается на скорости и характере секреторных процессов в молочной железе. Инсулин также участвует в организации депонирования углеводов и жиров, что обеспечивает надежное снабжение молочной железы метаболитами в промежутках между приемами корма. Роль околощитовидных желез в обеспечении кальцием активно секретирующей молочной железы ярко проявляется при их удалении — наступает резкое угнетение лакта-

ции. Гормоны коры надпочечников существенно влияют на процесс лактации. Известны данные о снижении молочной продуктивности у коров при введении им АКТГ, хотя у многих других видов животных они оказывают стимулирующее действие, что связывают с интенсификацией углеводного обмена и за счет транспорта электролитов. Гормоны половых желез оказывают заметное влияние на течение секреторного процесса в молочной железе: небольшие дозы эстрогенов повышают продукцию жира, но значительное их увеличение, сопоставимое с уровнем во время эструса, серьезно тормозит секрецию молока. Таким образом, эндокринная система активно участвует в регуляции лактационного процесса, причем важно подчеркнуть, что лактогенная функция желез внутренней секреции осуществляется в тесном взаимодействии с нервной системой и ее подавленное состояние — эмоциональное напряжение, адаптация к различного рода стрессорам может приводить к снижению гормонопоэза и молочной продуктивности.

10.6. ВЫВЕДЕНИЕ МОЛОКА

Молокоотдача осуществляется не спонтанно, а лишь при наличии определенных специфических воздействий на молочную железу — сосания или доения. Секреция компонентов молока в альвеолярном эпителии проходит циклические фазы секреторного цикла (транспорт предшественников, синтез секторного продукта и его выведение за пределы клетки), завершается в течение 55...70 мин. За время между сосанием или доением в секреторном эпителии может осуществляться несколько секреторных циклов, но при накоплении избыточных количеств молока в альвеолярном эпителии происходит торможение секреторного процесса. Естественным стимулом для начала нового секреторного цикла является удаление ранее синтезированного молока, которое заполняет емкостную систему органа: полости альвеол, протоки, молочную цистерну и цистерну соска. Рефлекс выведения молока сложный акт, включающий изменение тонуса гладкой мускулатуры протоков и цистерны молочной железы, сокращение миоэпителиальных клеток альвеол, изменение тонуса кровеносных сосудов и, наконец, расслабление сфинктеров соска.

Принято разделять молоко, находящееся в емкостной системе органа, на цистернальную и альвеолярную порции. Альвеолярная порция секрета заполняет полость альвеол и мелких межальвеолярных протоков и составляет от 25 до 48 % разового удоя. К моменту доения в цистерне содержится около 25 % удоя, но при полноценной преддоильной подготовке (массаж, обмывание вымени) основная масса молока (85...97 %) скапливается в цистерне. Это достаточно условное разделение удоя необходимо для описания фаз рефлекса выведения молока: нервной и нервно-гуморальной.

Нервная фаза рефлекса связана с раздражением рецепторов молочной железы при сосании или доении. В результате замыкания рефлекторной дуги происходит расслабление соскового сфинктера и сокращение гладкой мускулатуры протоков и цистерны. В эту фазу выделяется цистернальная порция молока. Первая фаза рефлекса возникает непосредственно вслед за механическим раздражением рецепторов железы (через 2...6 с) и продолжается первые 25...30 с.

Нейрогуморальная фаза рефлекса является продолжением первой и связана с освобождением окситоцина из нейрогипофиза, который с током крови поступает к молочной железе и вызывает сокращение миоэпителиальных клеток альвеол. Раздражение рецепторов сосков обеспечивает мощной поток афферентной импульсации, которая по нервам молочной железы (наружный семенной, подвздошно-подчревный, подвздошно-паховый и промежностный) и дорсальным корешкам передается в спинной мозг. Проводящие пути спинного мозга (латеральные и вентральные столбы) проводят импульсацию в вышележащие отделы нервной системы. Молоковыделительные ответы регистрируются в четверохолмии и центральном сером веществе среднего мозга. На уровне вентромедиального коленчатого тела афферентный путь раздваивается: дорсальный пучок достигает гипофизарной ножки, ядер медиального и дорсального гипоталамуса, а вентральный путь включает субталамус, латеральный гипоталамус. В межуточном мозгу молоковыделительные ответы наблюдали при раздражении вентрального таламуса, латеральной, дорсальной и передней области гипоталамуса, дорсо- и вентромедиального, супраоптического и паравентрикулярных ядер.

Выделение окситоцина из нейрогипофиза предопределяется синтезом его в крупноклеточных ядрах гипоталамуса (супраоптическом и паравентрикулярном) и транспортом по супраоптико-гипофизарному тракту. Перемещающийся по аксонам нейросекреторных нейронов окситоцин в сопровождении белка-носителя нейрофизина достигает аксовазальных синапсов, обеспечивающих попадание его в кровеносное русло. С током крови окситоцин достигает молочной железы и взаимодействует со специфическими окситоциновыми рецепторами миоэпителиальных клеток. Сокращение миоэпителия обеспечивает переход молока в молочные протоки и далее в цистерну. Латентный период второй фазы рефлекса длится 25...50 с, а процесс выделения молока — несколько минут. Наряду с удалением ранее синтезированного молока в ходе этой фазы рефлекса за счет миоэпителиально-секреторного взаимодействия начинается новый секреторный цикл в железистых клетках альвеолы.

Накоплен значительный фактический материал, свидетельствующий о наличии условно-рефлекторного механизма выделения молока. Такие условные раздражители, как приход доярки,

определенные звуки, запахи, свет, помещение, массаж, обмывание и вытирание вымени, подкормка животных играют роль положительных стимулов и способствуют выработке динамического стереотипа. При установлении устойчивых ассоциативных связей ускоряются рефлекторные реакции, стимулируется полноценное выделение окситоцина и одновременная секреция лактогенных гормонов. Рассматривая проявления сохранения стереотипа для поддержания высокой продуктивности, необходимо учитывать, что в своих многогранных связях с окружающей средой любой организм подвергается бесчисленным воздействиям различных по качеству и интенсивности раздражителей. При значительном по интенсивности или длительности воздействии и наличии специфической реакции на этот раздражитель в организме развивается ряд общих реакций, носящих стереотипный характер. Комплекс неспецифических изменений, возникающих под воздействием внешних раздражителей, стремящихся вывести биологическую систему из равновесия и нарушить гомеостаз, называют *общим адаптационным синдромом*, или стресс-реакцией (см. главу 11). При затяжном состоянии стресса, вызванного действием неблагоприятных факторов, адаптационные возможности организма снижаются и в результате длительного и интенсивного влияния катехоламинов и глюкокортикоидов могут развиваться многообразные стрессорные повреждения, что, естественно, существенно снижает продуктивность.

Любые нарушения стереотипа содержания коров снижают молочную продуктивность, что связано с развитием эмоционального возбуждения и стрессорного состояния. Как следствие этого часто наблюдается торможение рефлекса молоковыведения: либо полное (не удается выдоить молоко, особенно из альвеолярного отдела), либо частичное (замедляется выделение молока, увеличивается латентный период рефлекса молоковыведения, в вымени остается большее количество остаточного молока). В основном торможение рефлекса выведения молока реализуется через гипоталамогипофизарную систему: увеличение выброса в кровоток катехоламинов из мозгового вещества надпочечника и усиление тонуса симпатической нервной системы существенно нарушают нейросекреторную активность супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. Кроме того, присутствие катехоламинов в нейрогипофизе блокирует выделение ранее синтезированного окситоцина. Следует учитывать и то, что повышение фона катехоламинов крайне неблагоприятно для секреции других лактогенных гормонов. Например, пролактостатин (PIF) по своей химической природе относится к катехоламинам; допамин — физиологически активный предшественник адреналина.

Под влиянием катехоламинов происходит усиление тонуса соскового сфинктера, сужение его канала и спазм устьев протоков, что препятствует выделению молока. Особенно важным проявле-

нием влияния катехоламинов является их взаимодействие с β-адренорецепторами мембраны миоэпителиальных клеток. В результате адренергического воздействия наступает блокада сокращений миоэпителиальных клеток, выведение молока из полости альвеол прекращается и развивается лактостаз. Выключение миоэпителия из взаимодействия клеток в альвеолярном клеточном сообществе приводит к неполноценной стимуляции секреторных клеток и нарушению продукции молока.

Большое влияние на выведение молока имеют типологические особенности нервной системы животных. Экспериментально установлены различия в кортикальной регуляции выведения молока в зависимости от характеристики высшей нервной деятельности: силы, подвижности и уравновешенности нервных процессов. Для промышленного молочного животноводства наиболее предпочтительны коровы сильного уравновешенного подвижного типа, для которых характерно быстрое образование условных рефлексов. Наиболее сильное торможение условного рефлекса выведения молока и последующее снижение продуктивности присуще коровам сильного уравновешенного инертного типа. Животные сильного неуравновешенного типа обычно тормозят рефлекс выведения молока в меньшей степени.

10.7. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МАШИННОГО ДОЕНИЯ

При машинном доении необходимо обеспечить наибольшее соответствие процессов воздействия на молочную железу и физиологических реакций органа. Для поддержания молочной продуктивности на высоком уровне длительность процесса доения не должна превышать 7 мин, что соответствует периоду действия окситоцина и сократительной реакции миоэпителиальных клеток. При соблюдении этого правила не только опорожняется молочная железа, но и появляется мощный стимул для секреции молока между дойками. Для успешного доения необходимо обеспечение наибольшего уровня адекватной рецепторной импульсации. Комплекс условных и безусловных раздражителей, сопутствующих подготовке животного к доению, способствует рефлекторному выделению окситоцина, расслаблению сфинктера соска, мускулатуры цистерны и протоков.

Система подготовительных мероприятий включает в себя обмывание вымени теплой (53...56°С) водой. При этой процедуре возбуждаются тактильные и терморецепторы, что обеспечивает поток адекватной импульсации и способствует полноценному выделению окситоцина и вместе с этим благоприятно влияет на гемодинамику вымени. После обтирания вымени полотенцем необходимо сделать массаж, благодаря которому рефлекторное воздей-

ствие на гладкую мускулатуру протоков и цистерны усиливает моторную функцию органа и способствует своевременному проявлению рефлекса выведения молока. Наряду с притоком крови рефлекторно стимулируется вазодилятация и отток лимфы. Кроме этого необходимо отметить наличие определенной механочувствительности у миоэпителиальных клеток: непосредственное изменение поверхности альвеол приводит к развитию сокращений и удалению ранее синтезированного молока. Таким образом, для поддержания высокого уровня молочной продуктивности необходимы правильная обработка вымени и соблюдение наиболее адекватных режимов доения: оптимальная длительность доения — 5...10 мин, при вакууме 306...320 мм рт. ст. и определенном соотношении тактов сосания к сжатию и частоты пульсаций.

В ходе реакций молочной железы, развивающихся при доении и последующей интенсификации секреторных процессов, несомненно, важной является рабочая гиперемия вымени, капиллярный кровоток возрастает на 64 %, что определяется как рефлекторными, так и местными механизмами. В альвеолярном отделе молочной железы при сокращении миоэпителиальных клеток и выделении холинергического медиатора вслед за кратковременной вазоконстрикцией, связанной с прессорным действием окситоцина, развивается интенсивная и стойкая вазодилатация. Расширение микрососудов значительно увеличивает объемный кровоток через молочную железу и обеспечивает повышенный уровень поступления предшественников молока. В ходе подготовки нетелей к лактации на 6...8-м месяце стельности положительное влияние оказывает вакуумный массаж.

Во время сеанса декомпрессии кровь, насыщенная кислородом при нормальном атмосферном давлении, попадает в область тела, находящийся под воздействием отрицательного давления. Вследствие этого происходит диффузия кислорода из крови в ткань, за счет чего изменяется метаболизм ткани, активируется тканевое дыхание в зоне воздействия локального отрицательного давления. Таким образом, повышение трансмурального давления в капиллярах сосудистого русла ведет к интенсификации окислительного обмена васкулиризуемых тканей. При воздействии отрицательного давления происходит активация трансмембранного обмена веществ. Причем данный эффект существенно увеличивается с расширением площади диффузионной поверхности транскапиллярного обмена и мобилизацией других физиологических механизмов. При этом происходит не просто изменение окислительных процессов, а их качественная перестройка. Помимо увеличения диффузионной поверхности капилляров в результате их растягивания происходит также расширение пор и фенестр, которое делает их более проницаемыми для высокомолекулярных соединений, играющих важную роль в метаболизме.

Глава 11

ФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ

●

Обмен веществ и энергии — совокупность химических и физических превращений веществ, происходящих в живом организме и обеспечивающих его жизнедеятельность во взаимосвязи с окружающей средой. Обмен веществ составляет основу жизни на Земле, причем характер и интенсивность обменных процессов, координация и интеграция их являются факторами, которые обеспечивают жизнедеятельность организма животного, уровень его продуктивности и срок эксплуатации. Назначение обмена веществ и энергии заключается прежде всего в обеспечении пластических процессов, т. е. в доставке организму таких химических веществ, которые необходимы для построения его структурных элементов, поддержания функциональной активности систем и восстановления расходуемых и удаляемых веществ. В ходе роста и развития организма происходит увеличение числа и массы клеток, а также объемов внеклеточного вещества. В течение всей последующей жизни в нем сменяют друг друга процессы распада и возобновления различных структурных компонентов; постоянно меняются клеточный состав крови и поколения эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта, и даже нервная ткань постоянно обновляется за счет новообразования структурных и функциональных белков. Поэтому для обеспечения жизнедеятельности необходимо постоянное поступление извне веществ в виде органических и неорганических соединений прежде всего для того, чтобы организм мог поддерживать свой химический состав и полноценно функционировать.

Вместе с этим необходимым условием для обеспечения жизненных функций является поступление энергии. В ходе реализации процессов обмена веществ происходит расщепление сложных химических соединений, при этом потенциальная энергия химических связей освобождается, превращаясь в тепловую, механическую и электрическую.

Сущностью обмена веществ, или *метаболизма*, является поступление в организм из окружающей среды различных веществ, усвоение и использование их в процессах жизнедеятельности и выделение образующихся продуктов обмена. Важно подчеркнуть, что обмены веществ и энергии составляют одно целое и подчиняют-

ся универсальному закону сохранения материи и энергии. Общие принципы термодинамики обязательны в трактовке энергетических процессов и в живом организме. Обмен веществ складывается из ассимиляции и диссимиляции. *Ассимиляция* (от assimulo — делаю подобным) — это поглощение и усвоение питательных веществ корма, превращение их в собственные (подобные) белки, жиры, углеводы тела и накопление энергии. *Диссимиляция* (dissimulo — делаю неподобным) — это распад сложных веществ организма, освобождение энергии и образование конечных продуктов метаболизма. Тесная связь ассимиляции (анаболизма) и диссимиляции (катаболизма) — обязательное условие жизнедеятельности организма. Рост организма прежде всего связан с синтезом белков и других высокомолекулярных соединений, но он невозможен без значительных трат энергии, которая освобождается при распаде углеводов и жиров, т. е. в ходе катаболизма. Естественно, что для всех этапов жизни характерно различное количественное соотношение процессов ассимиляции и диссимиляции. В растущем организме преобладают анаболические процессы, во взрослом устанавливается относительное равновесие анаболизма и катаболизма, а в старческом возрасте преобладает диссимиляция. У взрослого животного в зависимости от функционального состояния (беременность, лактация, тяжелая мышечная нагрузка, болезнь) относительное равновесие между анаболизмом и катаболизмом может существенно изменяться и для поддержания гомеостаза требуется включение специальных механизмов.

Различают следующие основные этапы обмена веществ в организме:

переработка пищевых веществ в органах пищеварения и поступление питательных веществ в кровь и лимфу;

превращение аминокислот, моносахаридов, глицерина и жирных кислот в новые белки, углеводы, жиры и их комплексы (межуточный обмен);

выделение конечных продуктов обмена.

Именно в ходе межуточного обмена происходит образование видоспецифических белков, жиров, углеводов и их производных (нуклеопротеидов, фосфолипидов). Одновременно при превращениях углеводов, жиров и белков формируются особые химические соединения, накапливающие много энергии (макроэрги). В организме роль макроэргов выполняют в основном различные фосфорные соединения, главным образом аденозинтрифосфорная кислота (АТФ). В процессе отщепления одного остатка фосфорной кислоты АТФ превращается в аденозиндифосфорную кислоту (АДФ), и при этом освобождается большое количество энергии (41...54 кДж · моль), используемой в процессе жизнедеятельности.

Восстановление макроэргических связей происходит при синтезе АТФ за счет фосфорилирования АДФ и энергии, освобожда-

ющейся при реакциях окисления в цикле Кребса, а также анаэробного гликолиза и расщепления креатинфосфата. Именно в АТФ концентрируется 60...70 % энергии, освобождающейся при межуточном обмене. Это вездесущее соединение является непосредственным источником химической энергии для таких процессов, как сокращение мышц, перенос веществ в клетках, всевозможные биосинтетические реакции и т. д. Таким образом, АТФ — это универсальный посредник, обеспечивающий перенос химической энергии от питательных веществ к метаболическим процессам, требующим ее затраты.

Следует отметить, что как при сгорании органических веществ в калориметрической бомбе, так и при окислении продуктов обмена в организме выделяется соответствующее количество теплоты и по теплообразованию можно количественно оценить процесс энергетического обмена. Конечный процесс метаболизма заключается в образовании и удалении из организма продуктов обмена: азотсодержащие вещества, как завершающая стадия белкового обмена, выделяются с мочой, калом и потом; углеводный и жировой обмены заканчиваются образованием CO_2, удаляемого в основном через легкие, и воды, которая выводится органами выделительной системы, в основном почками и кожей.

Между организмом и окружающей средой происходит постоянный обмен веществ и энергии, который подчиняется первому началу термодинамики, в соответствии с которым энергия не исчезает и не создается вновь, а лишь переходит из одного состояния в другое. Исходя из этого, можно оценить интенсивность метаболизма как величину энергетического обмена в единицу времени. Оценить интенсивность обмена — первый способ — можно по разности между энергетической ценностью всей потребленной пищи и всех экскретов (балансовые опыты), причем важно убедиться в том, что организм животного не претерпевает существенных изменений, а состав тканей не изменился в ходе роста или старческой инволюции.

Второй способ оценки обмена веществ и энергии основан на определении общей теплопродукции организма. Учитывается все использованное «топливо», и практически определение параметров обменных процессов проводят, помещая организм в калориметр. Опыты, проведенные Лавуазье и Лапласом и многократно повторенные другими исследователями на различных видах животных, показали удивительное совпадение величин выделения тепловой энергии при окислении питательных веществ в организме и при их сжигании вне организма.

Третий способ основан на определении количества кислорода, используемого в процессах окисления. Для этого нужно знать дыхательный коэффициент (ДК) — отношение объема выделенного диоксида углерода к объему поглощенного кислорода. При таких исследованиях оценивается выдыхаемый воздух: объем и процент-

ное содержание диоксида углерода и кислорода. Так как концентрация различных газов в атмосферном (вдыхаемом) воздухе известна, то можно вычислить, насколько снижается (потрачено) уровень кислорода и насколько увеличивается (произведено) количество диоксида углерода в выдыхаемом воздухе. Величина ДК зависит от окисляемого субстрата. При окислении углеводов в результате получается одинаковое количество молекул диоксида углерода и воды, которые в соответствии с законом Авогадро занимают равные объемы, т. е. ДК оказывается равным единице. ДК при окислении жиров равен 0,7; при окислении белков — 0,8, а при смешанном питании — 0,85...0,9.

ДК соответствует определенный энергетический (калорический) эквивалент кислорода: количество теплоты, выделяемой организмом при потреблении 1 л кислорода. В практике при приближенных расчетах за среднее значение энергетического эквивалента принимают 20,2 кДж/л кислорода, что соответствует величине метаболического ДК 0,82; причем диапазон колебаний энергетического эквивалента в зависимости от значения ДК, как правило, невелик и погрешность оценки интенсивности обмена энергии не превышает 4 %.

Энергетический обмен в организме животных складывается из основного обмена и рабочей прибавки (т. е. затрат энергии на выполнение полезной работы). *Основной обмен* — это минимальный уровень обмена, необходимый для поддержания жизненно важных функций организма, он служит исходной величиной для оценки уровня обменных процессов. Определяется основной обмен в состоянии физиологического покоя, при комфортной температуре помещения, исключающей затраты энергии на терморегуляцию, и натощак, поскольку необходимо исключить затраты энергии на пищеварительные процессы (динамическое действие корма).

Общий обмен — это обмен между организмом и средой в обычных для данного животного условиях жизни. На общий обмен влияют разнообразные внешние и внутренние факторы, изменяющие расходование энергии в связи с сезоном, климатом, общим состоянием здоровья, полноценностью питания и снабжения водой, физической нагрузкой и физиологическим состоянием (беременность, лактация). Рассматривая соотношение основного и общего обмена, следует отметить, что рациональное питание животных предусматривает такой уровень и тип кормления, при котором обеспечивается наиболее высокая степень преобразования составных веществ корма в ожидаемый вид продукции. Питательные вещества корма прежде всего необходимы для обеспечения поддерживающего обмена (построение и восстановление тканей; синтез и обновление белков, в том числе ферментов и небелковых соединений; затраты на пищеварение, поддержание температуры тела, на выполнение жизненно важных движений без перемещений на значительные расстояния). Идеальный уровень поддержи-

вающего питания обеспечивает строгое постоянство суммарной массы всех тканей и органов, а избыточное по отношению к поддерживающему уровню поступление продуктов питания используется для роста массы тканей, синтеза компонентов молока, шерсти, образования отложений жира, т. е. для определенного вида продуктивности.

Исходя из этого, затраты на поддерживающий обмен являются как бы накладными расходами в процессе преобразования растительных кормов в продукты животноводства. Понятно, что чем бóльшая часть продуктов переваривания у животного используется для отложения, тем ниже накладные расходы и тем выше эффективность переработки корма. В процессе производства продуктов животноводства затраты на поддерживающий обмен у различных животных на единицу метаболической массы практически одинаковы.

Количество энергетических трат, обеспечивающих привесы и образование молока, зависит в основном от скорости синтеза составных веществ тела или молока. При этом чем выше скорость синтеза и, следовательно, выход суточной продукции, тем меньшее количество непроизводительной поддерживающей энергии затрачивается при производстве каждой единицы животноводческой продукции. В свою очередь, скорость синтеза составных частей продукции животноводства, а следовательно, и эффективность использования корма может повышаться при скармливании наиболее полноценных кормовых смесей, обеспечивающих наиболее полную реализацию потенциальной скорости синтеза, а также при использовании генетических возможностей животных, обладающих наиболее высокой скоростью синтеза составных веществ продукции (мяса или молока).

Оценивая интенсивность энергетического обмена по потребленному кислороду, что является довольно надежным критерием уровня энергетического обмена, обнаружили, что на единицу массы тела мелкие млекопитающие потребляют значительно больше кислорода, чем крупные. Многие физиологи, изучавшие эту проблему, пытались найти рациональное объяснение установленной зависимости. Почти 100 лет назад немецкий физиолог М. Рубнер, исследуя интенсивность метаболизма у собак разных размеров, выдвинул идею о зависимости отношения поверхности тела к его объему. Так как температура тела у всех собак одинакова и для поддержания ее выработка теплоты в процессе метаболизма должна быть пропорциональна потере, то мелкие особи, у которых относительная поверхность тела больше, чем у крупных, вынуждены вырабатывать больше теплоты на единицу массы. Рубнер вычислил теплопродукцию на квадратный метр поверхности тела и нашел, что она составляет как у крупных, так и у мелких собак примерно 4200 кДж в сутки. Таким образом, интенсивность энергетического обмена оп-

ределяется размерами поверхности тела (площадью поверхности), что известно как *правило Рубнера*.

Регуляция обмена веществ и энергии обеспечивает изменение интенсивности метаболических процессов в ходе приспособления к постоянно изменяющимся условиям существования организма. Так, например, для поддержания нормальной температуры тела при содержании животного в холодном помещении происходит усиление окислительных процессов и увеличение продукции теплоты, при физической нагрузке повышается расход химических соединений, запасающих энергию, и т. д. Все реакции обмена происходят прежде всего на клеточном уровне и регулируются ферментами в зависимости от активности, количества фермента и наличия субстрата, на который он действует. В основе автоматической регуляции обмена веществ лежит принцип обратной связи — концентрация вещества определяет направленность химического процесса. Например, фосфорилазы печени при избытке глюкозы ускоряют синтез гликогена, а при дефиците глюкозы активируют распад гликогена. Дефосфорилирование АТФ и накопление в мышечной клетке неорганического фосфата и АДФ при интенсивной физической нагрузке усиливает окислительное фосфорилирование и ресинтез АТФ, необходимой для следующих сокращений.

Увеличение концентрации конечных продуктов ферментативной реакции подавляет активность фермента или даже снижает его новообразование (репрессия синтеза фермента на уровне генома клетки). Напротив, снижение содержания продукта реакции активирует уже существующие ферментативные единицы и стимулирует синтез новых ферментов. Наряду с внутриклеточным, автоматически поддерживаемым уровнем метаболических реакций, постоянно функционирует надклеточный, системный уровень регуляторных взаимоотношений, направленный на приспособление организма к реальным условиям среды обитания. Наиболее эффективно на течение метаболических процессов влияет эндокринная система организма. Действие гормонов на метаболизм осуществляется за счет: 1) изменения активности ферментов, 2) синтеза ферментов, 3) проницаемости мембран. Собственно, и проницаемость клеточной мембраны, определяющей концентрационные градиенты для конечных продуктов ферментативных реакций, обеспечивает автоматический уровень регуляции активности ферментативных реакций.

Таким образом, влияние гормонов может обеспечить формирование новых ферментативных систем за счет воздействия на генетический аппарат клетки. Стероидные и полипептидные гормоны реализуют свое действие именно на уровне клеточного ядра, активируют процессы транскрипции и трансляции, повышают синтез соответствующих ферментов. Многие гормоны, влияя на проницаемость клеточных мембран для углеводов и аминокислот, су-

щественно меняют уровень субстратов ферментативных реакций в клетке и, как следствие, клеточный метаболизм. Известно и внутриклеточное действие некоторых гормонов на мембраны некоторых внутриклеточных структур: например, тиреоидные гормоны влияют на мембраны митохондрий, а гидрокортизон — на мембраны лизосом, при этом меняется уровень процессов окислительного фосфорилирования или освобождения гидролитических ферментов.

Наиболее высоким интегративным уровнем системных регулирующих влияний обладает нервная система. Наряду с непосредственным адаптационно-трофическим воздействием симпатического отдела нервной системы несомненную ценность представляет оценка влияния нервной системы, опосредованного гипоталамо-гипофизарной системой, в продукции определенных гормонов и координации деятельности различных эндокринных органов.

Таким образом, для сохранения постоянства внутренней среды необходимо слаженное функционирование многих систем организма, ведь колебания внешней среды могут превышать пределы, необходимые для нормального функционирования. Так, в перерывах между приемами пищи необходимо постоянное поддержание уровня глюкозы в крови, его снижение ниже определенного уровня грозит смертью. Необходимость сохранения определенного уровня ферментативных реакций и поддержания обменных процессов требует обязательного обмена водной среды организма — недопустимо обезвоживание организма и его отравление продуктами обмена. В условиях недостаточного поступления воды включаются гомеостатические механизмы, уменьшающие отдачу воды из организма и сохраняющие его водный баланс. В ходе эволюции постепенно усложнялись и совершенствовались механизмы гомеостаза, обеспечивая продвижение животных в области с неблагоприятными условиями жизни. С другой стороны, и изменения функционального состояния животного (рост, беременность, лактация) сопровождаются существенной перестройкой обмена веществ.

11.1. ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ

Способность к терморегуляции — важнейший гомеостатический механизм, он во многом определяет границы расселения и выживания животных данного вида в различных климатических условиях. Млекопитающие и птицы обладают способностью регулировать температуру своего тела, поддерживая ее на постоянном уровне, а у рыб, земноводных, пресмыкающихся и всех беспозвоночных температура тела определяется температурой среды. Животных разделяют на две группы: *пойкилотермные* (холоднокровные), чья температура тела изменяется в зависимости от изменений температуры окружающей среды; *гомойотермные* (теплокров-

ные), способные поддерживать стабильную температуру тела за счет высокого уровня энергообмена и обладающие специальными механизмами теплопродукции и теплоотдачи. Гомойотермия выработалась в процессе эволюции как приспособительная реакция, поскольку в природе существует зависимость скорости химических реакций от температуры, которая выражается законом Вант-Гоффа — Аррениуса: повышение или понижение температуры ткани на 10 °С приводит к повышению (или понижению) скорости химических процессов в 2...3 раза (коэффициент Q_{10}). У теплокровных животных для повышения эффективности химических реакций организма используется высший, безопасный для жизни температурный диапазон.

Терморегуляция — физиологическая функция, направленная на обеспечение оптимальной для данного вида температуры глубоких областей тела несмотря на колебания температуры окружающей среды.

Постоянство температуры тела называется *изотермией*. Для поддержания этого состояния необходимо, чтобы образование теплоты и потеря (отдача) были одинаковы. Терморегуляция у птиц и млекопитающих настолько эффективна, что колебания температуры тела на протяжении всей жизни этих животных не превышают нескольких градусов. Нужно отметить, что у млекопитающих на органы грудной и брюшной полостей, которые составляют около 6 % массы тела, приходится 56 % всей теплопродукции организма. Мозг как интенсивно функционирующая область организма вырабатывает 33 % и вместе с внутренними органами обеспечивает две трети всей теплопродукции организма. Температура внутренних органов всегда поддерживается на довольно постоянном уровне: органы, вырабатывающие больше теплоты, охлаждаются кровью (т. е. оттекающая венозная кровь теплее, чем артериальная). Температура разных органов неодинакова, поэтому нельзя говорить о какой-то одной температуре тела. В ветеринарии для практических целей в качестве показателя наиболее часто используют глубокую ректальную температуру, которую измеряют в прямой кишке на расстоянии 5...8 см от ануса (табл. 11.1).

11.1. Ректальная температура у различных видов животных

Вид животного	Температура, °С	Вид животного	Температура, °С
Лошадь	37,5...38,5	Свинья	38,0...40,0
Корова	37,5...39,0	Курица	40,5...42,0
Буйвол	37,0...38,5	Индейка	40,0...41,5
Олень	38,0...38,5	Утка	41,0...43,0
Верблюд	37,5...38,5	Гусь	40,0...41,0
Овца	38,5...40,0	Кролик	38,5...39,5
Коза	38,5...40,0	Собака	37,5...39,5

Температура тела у млекопитающих и птиц подвержена регулярным суточным колебаниям в пределах 1...2 °С. У дневных животных температурный максимум регистрируется днем, минимум — ночью, а у ночных животных — наоборот. Этот суточный ритм, не обусловленный сменой периодов активности и покоя, сохраняется у животного даже в состоянии полного покоя. Суточные колебания соответствуют периодам света и темноты, однако если круглосуточно содержать животных в условиях постоянной и равномерной освещенности, закономерность сохраняется, т. е. этот механизм имеет эндогенную природу.

В организме животного при сбалансированном теплообмене температура на поверхности тела всегда ниже внутренней. Артериальная кровь, притекающая к поверхности тела, теряет часть тепла, и оттекающая венозная кровь холоднее артериальной, т. е. таким образом осуществляется перенос теплоты к поверхности и охлаждение внутренних органов. Особое значение это имеет для жвачных животных, у которых при функционировании микрофлоры рубца выделяется много теплоты (температура в рубце днем 38...39 °С, а ночью 39...41 °С). В организме животных имеется более теплое «ядро», представленное внутренними органами и мозгом, и периферия — кожа, мышцы, температура которых колеблется в широких пределах в зависимости от температуры окружающей среды.

Для теплопродукции теплокровные животные широко используют терморегуляционную активность мышц. Сократительный термогенез проявляется в условиях пониженной внешней температуры: специфический терморегуляционный тонус мышц развивается и протекает на уровне отдельных двигательных единиц. Двигательные единицы мышц работают асинхронно в режиме низкочастотного зубчатого тетануса с частотой от 4 до 16 сокращений в 1 с, что создает видимость тонического напряжения мышц. Тоническое напряжение испытывают мышцы шеи, туловища и сгибателей конечностей: животное сворачивается в клубок, что уменьшает поверхность теплоотдачи. При дальнейшем охлаждении для выработки дополнительной теплоты включается механизм «холодовой дрожи», развивается залповая активность высокопороговых двигательных единиц; эти сокращения крайне неэкономичны.

Наряду с сокращением скелетных мышц в качестве источника теплоты выступает бурая жировая ткань — это особая форма организации жировой ткани, в которой происходит окисление жирных кислот без синтеза и распада АТФ, что дает возможность получения значительных количеств теплоты. Эта форма несократительного теплогенеза наиболее характерна для зимнеспящих животных, у которых температура тела поддерживается хоть и на низком, но постоянном уровне (1...2 °С выше температуры окружающей среды).

Теплоотдача — процесс выделения теплоты из организма. Осуществляется благодаря следующим механизмам: *теплоизлучение* — рассеивание теплоты в воздух и конвекция за счет нагревания слоя воздуха, окружающего тело животного; *теплопроведение* — передача теплоты от тела животного к окружающим предметам (стены, пол); выделение теплоты из организма при испарении пота и слюны, а также с выдыхаемым воздухом, мочой, калом и молоком.

Теплоотдача как показатель передачи тепла от внутренних частей тела к поверхности кожи и от кожи в окружающую среду может существенно меняться в зависимости от наличия на коже волосяного покрова. У животных, обитающих в холодном климате, мех препятствует утечке теплоты. Хорошо известно, что густота меха у животного зависит от времени года: зимний мех гуще в 2,5 раза, лучше сохраняет теплоту. Подкожный жир выступает в качестве эффективного теплоизолятора даже в экстремальных арктических условиях.

Быстрое снижение температуры тела происходит при испарении слюны и пота: количество теплоты, теряемое при испарении 1 кг воды, составляет примерно 580 ккал, или 2426 кДж. Кожа имеет особое значение в терморегуляции, так как около 60 % общей потери теплоты происходит именно через нее. При отсутствии волосяного покрова пот испаряется очень быстро, что эффективно снижает температуру оттекающей от кожи крови. У большинства животных, покрытых шерстью, снижение температуры тела обеспечивается потоотделением. У верблюда, покрытого густой шерстью, также функционируют потовые железы: в условиях сухого воздуха пустыни пот испаряется мгновенно, что послужило основанием для версии, будто они не потеют. Следует учитывать, что процессы испарения пота, а значит и теплоотдачи существенно зависят от условий окружающей среды, влажности, температуры, скорости воздушного потока.

У крупных копытных животных и собак теплоотдача усиливается за счет частого и поверхностного дыхания (тепловая одышка). Очевидная разница между учащенным дыханием и потоотделением как средствами испарения влаги состоит в том, что создается ток воздуха над влажной поверхностью, но при этом не происходит потери минеральных веществ, входящих в состав потовой жидкости. При обильном потоотделении может возникнуть состояние дефицита солей в организме. Усиленная вентиляция легких при учащенном дыхании может повысить выведение CO_2 и вызвать сильный алкалоз. В свою очередь, увеличение вентиляции требует дополнительной мышечной работы и связано с дополнительной теплопродукцией. У собаки в жаркий день дыхание учащенное: число дыхательных движений возрастает с 30...40 до 300...400 в минуту; периоды учащения — короткие и перемежаются с периодами обычного дыхания. Птицы, в отличие от млекопи-

тающих, не имеют потовых желез, и усиленное испарение влаги у них происходит либо за счет учащения дыхания, либо с поверхности слизистой оболочки дна ротовой полости и верхней части глотки посредством быстрых колебаний (гулярное трепетание).

Регуляция температуры тела, т. е. поддержание баланса между уровнем теплопродукции и теплоотдачи, осуществляется рефлекторно. Ведущая роль принадлежит центру терморегуляции, который является частью системы центров гипоталамуса, интегрирующей вегетативные, эмоциональные и моторные компоненты адаптивного поведения. Центр терморегуляции в гипоталамусе, воспринимая сигналы от терморецепторов кожи, внутренних органов и термочувствительных нейронов гипоталамуса, локализованных в медиальной преоптической зоне, обеспечивает коррекцию температуры тела. Терморегуляционные рефлексы развиваются при поступлении соответствующих сигналов от периферических терморецепторов. Афферентная импульсация от них проходит через дорсальные корешки и задние рога спинного мозга и переключается на систему сегментарных и вегетативных нейронов, которые обеспечивают прохождение импульсов по восходящим путям спинного мозга. Пройдя по спиноталамическому и спиноретикулярному пучкам, информация от периферических терморецепторов, поступив в нейроны гипоталамуса, используется для обеспечения температурного гомеостаза. Нейроны медиальной преоптической зоны получают информацию о температуре мозга. Причем на основании результатов множественной термометрии мозга, крупных сосудов и слизистой носовых ходов можно говорить об охлаждении мозга за счет функционирования теплообменников, располагающихся в глазничных и крыловидных венозных сплетениях. Температура в медиальной преоптической зоне гипоталамуса во все сезоны года ниже ректальной на 0,5...1,5 °С, что особенно важно в жаркое время года, когда частое дыхание спасает ткани мозга от перегревания.

Раздражение периферических холодовых рецепторов приводит к увеличению теплопродукции, в основном за счет интенсификации обмена веществ, холодовой дрожи и уменьшению теплоотдачи. При снижении температуры тела ниже комфортной активируется симпатический отдел вегетативной нервной системы и, как следствие этого влияния, усиливается энергообмен и снижается отдача тепла. Мышцы сокращаются в наиболее эффективном для них режиме, повышается тонус периферических кровеносных сосудов и развивается пиломоторный рефлекс. Пилоэрекция, возникшая в результате этого рефлекса, — поднятие волос или перьев делает животного и птицу пушистыми, что способствует повышению теплоизоляции за счет сохранения большого количества нагретого воздуха. Гипотермия, развивающаяся при снижении ректальной температуры на 2 °С, приводит к потере сознания: у человека при снижении температуры тела до 24...26 °С наступает

смерть за счет нарушения автоматии сердца, животные же более устойчивы к гипотермии: для собак летальная температура 18...20 °С, кошек — 14...16, крыс — 13...15 °С.

При превышении комфортного уровня температуры окружающего воздуха и возникающей опасности перегрева тела и, особенно, мозга реагируют термические рецепторы (термосенсоры) медиальной преоптической области гипоталамуса, активируются особые отделы симпатической нервной системы, обеспечивающие реакцию располагающихся в коже холинергических нервных волокон. Выделение ацетилхолина приводит к расширению периферических кровеносных сосудов и увеличению теплоотдачи за счет повышения температуры поверхности тела и усиления теплоизлучения. При действии ацетилхолина возрастает потоотделение, что приводит к существенному снижению температуры тела за счет испарения. Развивается тепловая одышка — дыхание становится частым и поверхностным, что приводит к интенсивному испарению влаги в верхних дыхательных путях. Одновременно снижается тонус скелетной мускулатуры и, следовательно, уменьшается теплопродукция.

В процессе длительной адаптации к жизни в жарком климате у животных уменьшается потребность в воде, необходимой для снижения температуры тела, из-за способности ограничить поступление теплоты извне. Существенно и то, что у животных — обитателей пустыни (например, у верблюда) толстый слой шерсти обладает высокими теплоизоляционными свойствами. Если остричь верблюда, то нарушение теплового баланса незамедлительно приведет к увеличению расхода воды примерно на 50 %. При исчерпании адаптационных механизмов наступающая гипертермия оказывается более опасной для организма: летальный исход возможен при повышении температуры тела всего на 6 °С.

Наряду с рефлекторным механизмом в процессах терморегуляции в симпатическом отделе вегетативной нервной системы в реализации гипоталамической терморегуляции участвуют железы внутренней секреции, главным образом щитовидная железа и надпочечники. Уровень тиреоидных гормонов определяет интенсивность окислительных процессов и тесно связан с сезонными колебаниями температуры. Особенно ярко проявляется этот феномен у животных, впадающих в спячку: в этот период уровень гормонов щитовидной железы и интенсивность основного обмена существенно снижаются. В условиях летнего периода в крови у животных устанавливается более высокая, чем в зимний сезон, концентрация кальция и сахара, нарастает осмолярность плазмы крови в результате деятельности гуморальных механизмов, осуществляемых корой надпочечника. Терморегуляция контролируется корой больших полушарий, что позволяет оценить общую температурную ситуацию и определить поведенческую реакцию, направленную либо на избежание экстремальных температур, либо на активные

действия, связанные с постройкой убежища (нора, логово, гнездо), или на изменение температуры тела. Важно отметить, что если процессы теплопродукции у большинства животных достаточно стабильны и определяются видовыми, породными и индивидуальными особенностями обмена веществ, то адаптация организма к быстроменяющимся условиям окружающей среды происходит в основном за счет изменения процессов теплоотдачи.

11.2. БЕЛКОВЫЙ (АЗОТИСТЫЙ) ОБМЕН

Белками (протеинами) называют высокомолекулярные соединения, построенные из аминокислот, которые обеспечивают структурную организацию и жизнедеятельность организма. Они составляют основу всех тканевых элементов организма, их биосинтез определяет рост и развитие. Постоянное обновление белков — необходимое условие для обеспечения структуры и функции организма на протяжении жизни. Белки обладают и значительной энергетической ценностью (1 г белка дает в метаболических реакциях 17,22 кДж).

Одна из наиболее важных функций веществ белковой природы — это их участие в реакциях обмена веществ в качестве мощных катализаторов химических реакций — ферментов. Белки обеспечивают сократительные процессы (актин, миозин), транспорт газов кровью (гемоглобин), свертывание крови (фибриноген), защиту организма от вирусов, микробов, чужеродного белка (иммуноглобулины), взаимосвязь между органами и тканями (гормоны). Таким образом, белки выполняют пластическую (структурную) и функциональную роль. Белки постоянно обновляются, так как в организме непрерывно происходит распад белка и синтез новых белковых структур. Единственным источником для синтеза новых белков организма являются белки пищи. При распаде белков корма освобождаются аминокислоты, которые могут всасываться и использоваться как структурный элемент для синтеза нового тканевого белка, для образования производных аминокислот (пуриновых и фосфатидных оснований). Некоторые аминокислоты, подвергаясь дезаминированию, участвуют в углеводном обмене.

Биологическая ценность различных белков неодинакова и зависит от их аминокислотного состава. Полноценные белки содержат все незаменимые аминокислоты, т. е. аминокислоты, которые не образуются в организме, но необходимы для его полноценного развития и функционирования: валин, изолейцин, лейцин, треонин, лизин, триптофан, фенилаланин. Частично заменимыми являются аргинин, гистидин, цистеин и тирозин. Незаменимость аминокислот определяется участием их не только в синтезе специфических белков, но и самостоятельно в регуляторных и обменных процессах. Так, для синтеза физиологически активных ве-

ществ — адреналина и норадреналина — для процессов метилирования необходим метионин, который может использоваться и при образовании холина и креатина. Фенилаланин и тирозин необходимы для образования катехоламинов и тиреоидных гормонов. Триптофан служит источником для синтеза витамина PP и серотонина. Аргинин используется в процессе образования мочевины — этапа белкового обмена, необходимого для освобождения организма от конечных продуктов.

Потребность в поступлении незаменимых аминокислот с кормом у жвачных животных значительно меньше, так как микрофлора рубца способна синтезировать их в достаточных количествах. У простейших содержание незаменимых кислот в расчете на сухое вещество колеблется от 33 до 44 %, а у бактерий — от 24 до 27 %. Это указывает на то, что аминокислотный состав и переваримость бактериального и протозойного протеина достаточно независимы от рациона: микробиальный протеин является источником азота постоянного состава. Вместе с этим для жвачных и моногастричных животных актуальной остается проблема полноценного питания, обеспечивающего необходимый аминокислотный состав и полноценное развитие роста и продуктивности. Для роста шерсти овцам требуется больше серосодержащих аминокислот, а для образования казеина — лизина. С момента начала лактации в плазме крови уменьшается концентрация лизина, треонина, гистидина, лейцина, аргинина и глутаминовой кислоты. При дополнении рациона некоторыми аминокислотами происходит лучшее усвоение азота корма.

Нормальное протекание процессов белкового обмена, полноценное осуществление физиологических функций невозможны без достаточного белкового питания. Поскольку отличительной особенностью химического состава белков является наличие в нем азота, то количественное соотношение различных сторон белкового обмена можно оценить по азотистому балансу. Для этого определяется соотношение азота, поступившего в организм за сутки с пищей, и азота, выделенного из организма в результате распада белков. Поскольку выделение азота происходит главным образом с мочой, то формула азотистого баланса выглядит следующим образом:

$$K = \frac{\text{Азот пищи} - \text{Азот кала}}{\text{Азот мочи}}.$$

Исходя из того, что в белке в среднем содержится 16 % азота, легко рассчитать поступление белка в организм: 1 г азота соответствует 6,25 г белка. В организме взрослого здорового животного при оптимальных условиях кормления и содержания должно поддерживаться азотистое равновесие, однако для обеспечения того или иного вида продуктивности при усиленном росте, беременно-

сти или лактации часть азота корма должна задерживаться в организме, т. е. азотистый баланс должен быть положительным. Если из организма выделяется больше азота, чем поступает, а это может быть связано с нарушением поступления полноценного белка или в период заболевания, азотистый баланс может быть отрицательным.

Распад белков в организме при отсутствии их поступления с кормом приводит к потере тканевого белка, обусловленной процессами жизнедеятельности. М. Рубнер ввел понятие *«коэффициент изнашивания»* — это потеря белка, пересчитанная на 1кг массы тела в условиях покоя (0,028...0,065 г азота на 1 кг массы в сутки). Для покрытия этого белкового дефицита организм должен получать извне избыточное количество белка, что позволит «выбрать» нужные аминокислоты из более значительной массы белкового питания.

Вместе с этим белки пищи обладают специфически динамическим действием и способностью повышать интенсивность обмена веществ. После поступления белков с пищей интенсивность обмена повышается и составляет 40...50 % калорийности введенного белка. Таким образом, для поддержания азотистого равновесия с пищей должно поступать больше белка, так как это количество должно компенсировать сложившийся дефицит и покрыть затраты на динамическое воздействие принятой пищи. При белковом голодании снижается интенсивность синтеза и распада белка, что влечет за собой нарушение синтеза функционально необходимых белков, нарушает функцию многих органов и систем, прекращает рост организма и формирование скелета. Белковое голодание приводит к усиленному распаду белков скелетной мускулатуры, печени и других органов. Освобождающиеся аминокислоты в ходе перераспределения аминокислотных запасов используются для синтеза белков ЦНС, сердечной мышцы, гормонов. Организм приспосабливается к новым экстремальным условиям существования. В дальнейшем существенно снижается активность ферментов, развивается дегенерация эндокринных желез и нарушается работа печени и почек. Таким образом, для обеспечения жизнедеятельности и поддержания азотистого равновесия в организм животных должно поступать определенное количество белка — это минимальное количество белка, необходимое для поддержания основного обмена, называемое *белковым минимумом*. Белковый минимум (в граммах на 1кг живой массы) составляет для овцы и свиньи 1, для лошади в покое — 0,7...0,8, а при работе — 1,2...1,42; для нелактирующей коровы — 0,6...0,7, а для лактирующей — 1. Из этого следует, что поступающее при белковом минимуме количество способно не только компенсировать метаболическое изнашивание белков, но и оплатить энегетические затраты, связанные со специфически динамическим действием принятой пищи.

11.2.1. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

П е р в ы й э т а п. Пищеварительные процессы обеспечиваются функционированием ферментативных систем, участвующих в расщеплении белков до аминокислот и последующем их всасывании в кровь. Ферментативные процессы расщепления белка осуществляются протеиназами — гидролитическими ферментами, разрушающими пептидные связи, в результате чего из белков образуются крупные полипептиды (пептоны и альбумозы). В дальнейшем при участии карбопептидаз, аминопептидаз, дипептидаз белковая молекула разрушается до стадии аминокислот. Аминокислоты транспортируются через эпителиальную клетку кишечника и поступают с кровотоком через воротную вену в печень, где часть их задерживается и трансформируется, а часть переносится к различным органам и тканям. Заметим, что всасывание аминокислот в кишечнике — энергозависимый процесс, требующий расходования АТФ.

У жвачных в рубце большая часть белков и других азотистых соединений пищи до поступления в последующие отделы пищеварительного тракта подвергается специфическим превращениям. Рубцовые микроорганизмы, обладая в числе прочих и протеолитической активностью, расщепляют белки корма до пептидов и аминокислот и служат источником образования аммиака в процессе дезаминирования. Образующийся аммиак используется в основном для синтеза микробиальных белков, но некоторое его количество поступает через стенку рубца в кровь. Высвобождение аммиака под действием микробиальных дезаминаз происходит достаточно быстро, причем различные кормовые источники азота существенно различаются по скорости образования аммиака в зависимости от подготовки корма: силосованные корма, где процесс ферментативного расщепления составляющих корма в основном уже прошел, обеспечивают значительно более высокий выход аммиака.

Особенно важным источником аммиака является мочевина эндогенного и экзогенного происхождения, которая расщепляется микробиальными уреазами до аммиака и диоксида углерода. Высвобождение аммиака происходит и из других небелковых соединений азота. Кроме того, до аммиака могут восстанавливаться нитраты простейшими микроорганизмами рубца на стадии промежуточного обмена азота. Благодаря этому можно использовать мочевину и аммонийсодержащие соединения в качестве пищевых добавок в рационах жвачных животных для восполнения белка и оптимизации азотистого баланса. Известно, что мочевина постоянно присутствует в кровотоке жвачных животных, но при быстром ее поступлении в кровь и достижении опасных концентраций она выводится почками, а при небольших концентрациях экскретируется слюнными железами и со слюной поступает в рубец, где вновь подвергается микробному метаболизму. Другая группа азот-

содержащих веществ в рубцовом содержимом представлена нуклеиновыми кислотами, которые быстро расщепляются ферментами микроорганизмов до мономеров и используются микроорганизмами рубца для белоксинтетической деятельности.

Источники азота, быстро образующие аммиак, способствуют перевариванию целлюлозы и крахмала, поскольку он необходим для питания и размножения целлюлозолитических и амилолитических бактерий. Для синтеза аминокислот из аммиака необходимы углеродный скелет и энергия, при этом микроорганизмы способны использовать различные источники углерода (углеводы, изовалериановую кислоту, ацетат и другие летучие жирные кислоты). Синтез определенных аминокислот требует специфичных углеродных скелетов: изовалериат для лейцина, 2-метилбутират для изолейцина, изобутират для валина, фенилацетат для фенилаланина, индол-3-ацетат для триптофана. Наряду с синтезом аминокислот в рубце происходит всасывание аммиака при его концентрации 7 мг%. Аммиак с кровотоком поступает в печень, где он используется для синтеза мочевины. Аммиак в ионной форме — ион аммония не способен адсорбироваться клеточной мембраной, и только при повышении pH ионы аммония, превращаясь в аммиак, быстро всасываются за счет легкого проникновения через клеточную мембрану. Некоторое количество аммиака может трансформироваться в мочевину и в слизистой оболочке рубца.

В т о р о й э т а п. Промежуточный обмен белков начинается в печени, куда поступают всосавшиеся в желудочно-кишечном тракте аминокислоты. Здесь происходит их трансформация — дезаминирование, переаминирование (или трансаминирование), декарбоксилирование при участии специфических ферментов и образование новых аминокислот с отщеплением амино- и кетогруппы. Безазотистые остатки аминокислот используются в синтезе жиров, углеводов и других метаболически значимых соединений. В процессе промежуточного обмена аминокислот образуются и физиологически активные соединения: при декарбоксилировании — амины (катехоламины, гистамин, серотонин) и гамма- аминомасляная кислота.

Начальным звеном биосинтеза белков является транспорт их из крови в клетки, где свободные аминокислоты образуют комплексные соединения с АТФ и тРНК и доставляются к рибосомам. Структурные компоненты клетки рибосомы (или их объединение полисомы) «сшивают» аминокислоты в определенной последовательности и формируют первичную полипептидную цепь. Дальнейшие внутриклеточные превращения полипептидной цепи (приобретение вторичной и третичной структуры за счет включения в состав молекулы фосфатных и кальциевых сшивок) определяют конечный результат белкового синтеза — появление специфичного белка с определенной молекулярной массой и характерными свойствами. Наряду с синтезом новых белковых молекул в клетке возможна деградация новообразованного белка под дей-

ствием протеиназ, которые являются эндопептидазами и локализуются в основном в лизосомах. Если клетка выработала излишнее количество белка или его выведение затруднительно, то включается внутриклеточная система деградации белка, активируются хранители гидролитических ферментов (лизосомы) и цитоплазма освобождается от белковых «излишков».

Третий этап. Конечными продуктами белкового обмена являются диоксид углерода, вода и азотсодержащие вещества — мочевина, мочевая кислота, аммиак, креатинин, гиппуровая кислота и индикан. Эти продукты должны быть выведены из организма либо обезврежены в ходе дальнейших метаболических реакций. Так, часть аммиака обезвреживается за счет образования глютаминовой кислоты и глютамина либо преобразовывается в менее токсичный продукт — мочевину. Удаление печени — основного мочевинобразовательного органа — приводит к аммиачному отравлению, которое сказывается прежде всего на состоянии ЦНС. Мочевая кислота, являющаяся конечным продуктом обмена нуклеиновых кислот, как и мочевина, выводится из организма через почки. Некоторые количества аммиака могут связываться непосредственно в почках с образованием аммонийных солей.

В кишечнике под влиянием гнилостных бактерий белок пищи может преобразовываться в индол и скатол, которые, поступая в кровь, инактивируются за счет связывания с серной кислотой. Образовавшиеся индоксил-серная (индикан) и скатоксил-серная кислоты выводятся с мочой.

При нарушении образования мочевины в печени или прекращении выведения продуктов белкового обмена в организме развивается гиперазотемия — накопление в крови аммиака, аминокислот и полипептидов. Переизбыток полипептидов вызывает значительное падение кровяного давления (пептонный шок), замедление сердечной деятельности и увеличение проницаемости капилляров. Эта реакция обусловлена высвобождением значительных количеств гистамина, который вызывает сосудистые расстройства и увеличение кровенаполнения печени за счет сужения печеночных вен, спазм сосудов селезенки и уменьшение объема кровотока почек. Накопление крови в печени и изменения в почках сопровождаются замедлением свертываемости крови. В дальнейшем развивается порозность капилляров, в крови увеличивается уровень калия, а кальция снижается. Падение активности холинэстеразы приводит к изменению активности вегетативной нервной системы. При нарушении деятельности почек в моче накапливаются до опасных пределов мочевина и индикан, а в крови появляются фенол, паракрезол и другие токсические продукты, что приводит к тяжелому отравлению организма (уремия). Наряду с почками выведение конечных продуктов белкового обмена осуществляется желудочно-кишечным трактом, потовыми железами и, в меньшей степени, через легкие с выдыхаемым воздухом.

11.2.2. РЕГУЛЯЦИЯ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

На клеточном уровне осуществляется «автоматический принцип» сопряженности внутриклеточных реакций метаболизма. Однако в многоклеточном организме эти внутриклеточные механизмы подчинены внешним регуляторным воздействиям со стороны нервной и эндокринной систем. Регуляторное влияние центральной нервной системы на процессы синтеза и деградации белка происходит как за счет прямых нервно-трофических влияний, так и опосредованно за счет целенаправленного изменения деятельности различных желез эндокринной системы.

Нервно-трофические влияния демонстративно проявляются при денервации тканей. После перерезки двигательных нервов в иннервируемых ими мышцах начинается ускоренный распад белка и развивается атрофия мышечной ткани за счет уменьшения количества мышечных белков. Трофическое влияние нервные волокна осуществляют за счет синтезируемого в теле нейрона и транспортируемого по аксону специфического нервно-ростового фактора. Если, не нарушая функционирования мембраны, прекратить перемещение аксоплазмы в нервном волокне (обработка колхицином сохраняет проведение нервного импульса, но блокирует аксональный транспорт), то атрофия мышцы наступает так же, как и в случае перерезки нерва. Вместе с этим существенным адаптационно-трофическим влиянием обладают нервные структуры симпатической нервной системы: при выделении медиаторов (катехоламинов) существенно меняется белковый метаболизм в пищеварительных железах и других висцеральных органах. Интегративная функция ЦНС, направленная на адекватное приспособление к условиям постоянно меняющейся среды обитания, обеспечивает свои трофические функции через гипоталамические структуры головного мозга. При удалении коры больших полушарий у животных наблюдается существенное снижение белкового обмена, а у молодых — резкое замедление роста за счет снижения новообразования белков. Белковый обмен изменяется при сильном эмоциональном возбуждении, во сне, при гипнотических состояниях и даже условно-рефлекторно в ожидании значительного расхода (изнашивания) структурных белков. Гипоталамус как высший центр регуляции метаболизма, в том числе и белкового обмена, обеспечивает контроль за функционированием подчиненных ему эндокринных органов посредством продукции и выделения соответствующих нейрогормонов — *либеринов* и *статинов*. Это, в свою очередь, приводит к продукции гормонов, обеспечивающих накопление белка (анаболических) или его интенсивное расходование (катаболических). *Анаболические* гормоны выделяются либо в гипофизе, в половых железах, либо в поджелудочной или щитовидной железе, но в любом случае эффекты этих гормонов целенаправленно координируются с общей программой функционирования организма.

Соматотропный гормон (соматотропин) — СТГ, вырабатываемый в передней доле гипофиза, осуществляет мощное анаболическое действие в период роста у молодых животных, обеспечивая накопление белковой массы всех органов и тканей и соответствующее развитие скелета. У взрослых животных СТГ участвует в регуляции белково-синтетических процессов, что особенно важно для функционирования молочной железы, вырабатывающей колоссальное количество белка. Эффекты СТГ проявляются в интенсификации транспорта аминокислот через клеточные мембраны, в стимуляции синтеза информационных РНК в ядре клеток и формировании полисом, на которых происходит синтез полипептидных цепей, в подавлении катепсинов внутриклеточных протеолитических ферментов.

Инсулин — гормон поджелудочной железы, обладая анаболическим действием, непосредственно влияет на процессы транскрипции и трансляции и опосредованно за счет интенсификации транспортных процессов. На клеточной мембране усиливает транспорт в клетку аминокислот и поднимает уровень субстратов для синтеза белка; интенсивное поступление глюкозы обеспечивает этот процесс энергетически. Гормоны щитовидной железы — *тироксин* и *трийодтиронин* по-разному влияют на метаболизм белка. В норме присутствие тиреоидных гормонов необходимо для стимуляции синтеза белка, развития организма, дифференцировки клеток и формирования тканей. Если тиреоэктомия существенно нарушает рост и развитие организма, то при гипертиреозе излишняя стимуляция окислительного фосфорилирования приводит к быстрому «сгоранию» метаболитов углеводного и жирового обмена, а в последующем к расходованию и тканевых белков. В этом случае действие гормонов щитовидной железы проявляется сугубо катаболически.

Гормоны половых желез оказывают различное по степени воздействия анаболическое влияние. Женские половые гормоны (*эстрогены*) стимулируют синтез белка преимущественно в таких тканях и органах, которые тесно связаны с репродуктивной функцией: усиливают рост матки, яйцеводов, молочной железы и влагалища. Влияние эстрогенов на другие органы незначительно. Мужские половые гормоны (*андрогены*) обладают более широким анаболическим влиянием не только на органы репродуктивной системы, но и на белоксинтетическую деятельность скелетной мускулатуры, что приводит к увеличению мышечной массы.

К катаболическим гормонам наряду с тиреоидными гормонами, вырабатываемыми при гиперфункции щитовидной железы, можно отнести *адренокортикотропный* гормон гипофиза, влияющий на корковое вещество надпочечника, стимулируя синтез и выделение глюкокортикоидов: АКТГ вызывает интенсивное превращение тканевых белков в глюкозу. Действие глюкокортикоидов связано с индукцией синтеза ряда ферментов, обеспечи-

вающих дезаминирование аминокислот в ходе глюконеогенеза — новообразования глюкозы. В печени, однако, глюкокортикоиды стимулируют синтез белков плазмы.

11.3. УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Биологическое значение углеводов заключается прежде всего в обеспечении энергетического обмена: 1 г углеводов выделяет 17,18 кДж (4,1 ккал). За счет углеводного обмена обеспечивается на 60...75 % потребность организма в энергии. Углеводы, прежде всего глюкоза, служат непосредственным источником клеточной энергии. В энергетическом снабжении мозга особая роль принадлежит глюкозе. Клеточное дыхание, синтез макроэргов и медиаторов обеспечивается только за счет поступления глюкозы, единственного углеводного метаболита нервной ткани. Углеводы — наиболее легко мобилизуемые источники энергии, особенно это проявляется при функционировании мышечной ткани, где энергетическая обеспеченность сокращений определяется анаэробным и аэробным распадом углеводов. Углеводы легко резервируются в виде гликогена, что поддерживает постоянство углеводного питания тканей и, особенно, мозга, даже при голодании.

Несомненно участие углеводов в пластических функциях организма. Исключительно важны для функционирования клетки и хранения генетической информации дезоксирибоза и рибоза, мукополисахариды, мукопротеиды, гликопептиды. Вместе с этим, обладая высокой осмотической активностью и являясь обязательной составной частью биологических жидкостей организма, углеводы (главным образом глюкоза) участвуют в организации транспортных процессов, поддерживают тонус клеток и основного вещества соединительной ткани. Уровень глюкозы в крови — важный гомеостатический фактор: у жвачных животных ее концентрация составляет 0,4...0,6 г/л, у моногастричных — 1,0 ..1,6 г/л, а у птиц значительно выше — до 3 г/л. Превышение этих уровней приводит к удалению излишних углеводов с мочой. При снижении концентрации сахара в крови из-за дефицита энергетически важного метаболита нарушается работа ЦНС и развиваются судороги, сменяющиеся коматозным состоянием.

11.3.1. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

П е р в ы й э т а п. Пищеварительные процессы, обеспечивающие поступление углеводов в организм, начинаются уже в ротовой полости. В слюне содержатся амилолитические ферменты, расщепляющие природные полисахариды (крахмал) уже в полости рта. Смешавшись с кормом, в составе пищевого кома амило-

литические ферменты слюны расщепляют углеводы пищи, причем такие полисахариды, как крахмал, разрушаются амилазой до мальтозы, проходя при этом стадию декстранов. В содержимом желудка амилазы слюны инактивируются. Дальнейшее более полное переваривание углеводов осуществляется уже в тонком кишечнике под действием амилаз, поступающих в двенадцатиперстную кишку из поджелудочной железы. В кишке переваривание и всасывание углеводов происходят интенсивнее, чем в ротовой полости. Образовавшаяся мальтоза и мальтоза пищи расщепляются до глюкозы мальтазой (α-глюкозидазой), выделяемой как поджелудочной железой, так и клетками кишечного эпителия. Полученные в ходе ферментативного расщепления моносахариды, попавшие в организм моногастричных животных в виде полисахаридов (крахмала, гликогена), транспортируются в кровь и с кровотоком по воротной вене поступают в печень.

Только жвачные животные способны переваривать в ходе симбионтного пищеварения клетчатку — полисахарид, определяющий механическую прочность стеблей растений. Животные не вырабатывают собственных целлюлозолитических ферментов и вынуждены использовать для процессов пищеварения ферменты простейших и микроорганизмов. Процесс расщепления полисахаридов у жвачных не заканчивается на стадии моносахаридов, специфически необходимых для промежуточного обмена всех видов животных. Как поступившие с кормом, так и образованные после расщепления полисахаридов моно-, ди- и олигосахариды в анаэробных условиях рубца сбраживаются до летучих жирных кислот (уксусной, пропионовой, масляной, которые всасываются в стенке рубца), метана и диоксида углерода. Летучие жирные кислоты используются в метаболических реакциях для образования энергии, синтеза глюкозы и жира, образования кетоновых тел и молочного жира. Из глюкозы и дисахаридов простейшие рубца синтезируют полисахариды, причем синтез микробиального и инфузориального крахмала во многом определяется рационом. Этот процесс наряду с образованием легко утилизируемого запаса углеводов служит и для предотвращения избыточного брожения в рубце. Связывая субстраты, участвующие в бродильных процессах, иммобилизация сахаров предотвращает образование излишнего тепла и газов. В сычуге простейшие и микроорганизмы погибают под действием соляной кислоты и, поступая в тонкий кишечник, перевариваются протеолитическими и амилолитическими ферментами с освобождением сахара, поступающего в кровоток. Аналогичные процессы преобразования полисахаридов растений с участием микроорганизмов происходят в толстом отделе кишечника лошади.

Второй этап. Промежуточный обмен углеводов начинается в печени, куда из сосудов кишечника кровь, содержащая глюкозу, поступает в первую очередь. Важно отметить, что печень ак-

тивно участвует в процессах регуляции уровня глюкозы в крови: при излишке связывает, а при недостатке выбрасывает ее в кровь, причем эта гомеостатическая функция сохраняется и у изолированного органа. Известно, что в печени происходят различные процессы обмена углеводов, обеспечивающие как запасание углеводов в виде гликогена (гликогенез), так и распад гликогена до свободной глюкозы (гликогенолиз). Ключевым ферментом в этом процессе является *глюкозо-6-фосфатаза*, которая обеспечивает образование глюкозы из глюкозо-6-фосфата при распаде гликогена. Наряду с этими процессами обмен углеводов включает окисление глюкозы с выделением энергии, использование глюкозы в качестве сырья для синтеза неуглеводов — белков и жиров. Глюкоза участвует также и в синтезе некоторых специфических углеводов, необходимых для осуществления особых функций организма. Например, из глюкозы образуется глюкуроновая кислота — важное соединение, обеспечивающее детоксикационную функцию печени. И наконец, в печени возможно и новообразование углеводов из продуктов распада жиров и белков (глюконеогенез).

В углеводном обмене организма большое участие принимает мышечная ткань: во время мышечной активности мускулатура активно захватывает значительное количество глюкозы. Вместе с этим мышцы, как и печень, способны накапливать углеводы в виде гликогена. При распаде гликогена (гликогенолиз) выделяется энергия, необходимая для мышечного сокращения, но образующийся глюкозо-6-фосфат не способен преобразоваться в глюкозу из-за отсутствия фермента глюкозо-6-фосфатазы, и расщепление продолжается до стадии пировиноградной и молочной кислот (гликолиз). В период отдыха в мышце происходит ресинтез гликогена из молочной кислоты, а часть молочной кислоты, попадая в кровь, вызывает гиперлакцидемию, требующую расходования щелочных резервов крови и обусловливающую режим гипервентиляции легких для ликвидации «кислородной задолженности» и устранения ацидоза.

У жвачных глюкоза всасывается из желудочно-кишечного тракта незначительно. В основном потребности организма покрываются благодаря процессам глюконеогенеза, причем глюкоза может синтезироваться из пропионата, некоторых белков, молочной кислоты и глицерина. Наряду с традиционными для всех видов животных путями использования глюкозы, заключающимися в обеспечении работы центральной нервной системы и скелетной мускулатуры, у жвачных глюкоза необходима для синтеза лактозы, липидов (в том числе и молочного жира), питания плода и белкового синтеза. В синтезе лактозы участвует до 62 % всей поступающей в молочную железу глюкозы: глюкоза активируется с затратой АТФ и образованием уридиндифосфатглюкозы, которая превращается в галактозу и соединяется с глюкозой для образования дисахарида лактозы. Глюкоза служит главным источником энер-

гии для плода, который использует около 70 % всей поступающей глюкозы, причем утилизация глюкозы в материнском организме снижается в результате своеобразного диабетоподобного влияния прогестерона.

Третий этап. Конечными продуктами углеводного обмена являются диоксид углерода и вода, которые выделяются из организма при работе легких и почек. При этом полностью освобождается потенциальная энергия, заключенная в химических связях углеводов и которая использовалась организмом в виде макроэргических соединений.

11.3.2. РЕГУЛЯЦИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Сахар крови и других внеклеточных жидкостей (лимфы, спинномозговой жидкости) представлен глюкозой. Определенная концентрация глюкозы в этих средах организма поддерживается при помощи очень сложного регуляторного механизма с участием печени (гомеостатическая функция), нервной и эндокринной систем, управляющих способностью различных органов потреблять и возвращать глюкозу в кровь. Участие нервной системы в углеводном обмене установил Клод Бернар: у животного при уколе в дно IV мозгового желудочка в продолговатом мозге происходит мобилизация гликогена, в крови резко повышается содержание сахара и в моче также появляется сахар — «сахарный укол». Раздражение нервных ядер в области дна IV желудочка, опосредованное симпатическими нервными влияниями, оказывает воздействие на клетки печени и вместе с этим симпатические нервные влияния вызывают мощный выброс адреналина, который, поступая к печени и другим органам, способствует преобразованию гликогена в глюкозу и, естественно, вызывает гипергликемию.

Гормональная регуляция углеводного обмена осуществляется за счет функционирования островковой ткани поджелудочной железы, которая продуцирует *инсулин* — гормон, вырабатываемый бета-клетками островков Лангерганса. Инсулин усиливает поступление глюкозы из крови в клетки печени и скелетной мускулатуры, что приводит к повышению образования и накоплению гликогена. Воздействуя на жировую ткань, инсулин стимулирует превращение глюкозы в жир, который может быть использован как источник энергии, т. е. способствует ее резервированию. Одновременно с этим тормозится процесс новообразования глюкозы (глюконеогенез). В результате под действием инсулина в крови быстро снижается концентрация сахаров. Физиологический антагонист инсулина *глюкагон*, вырабатываемый альфа-клетками островковой ткани, активирует гликогенолиз, в ходе которого разрушается гликоген, и свободная глюкоза поступает в кровь. *Адреналин* — гормон мозгового вещества надпочечника, как и глюкагон

активируя фосфорилазу, вызывает распад гликогена в печени, одновременно в мышечной ткани усиливается распад гликогена, в результате этого в крови поднимается концентрация глюкозы и молочной кислоты. Гормон аденогипофиза — *адренокортикотропный* гормон (АКТГ) влияет на углеводный обмен опосредованно, изменяя уровень секреции *глюкокортикоидов* — гормонов коркового вещества надпочечников. Глюкокортикоиды значительно усиливают глюконеогенез: концентрация глюкозы в крови повышается за счет глюконеогенеза — образования сахара из неуглеводов. В мышцах и некоторых других органах начинается распад белка, освобождающиеся аминокислоты после дезаминирования используются для образования глюкозы. *Соматотропный* гормон (СТГ), обеспечивая энергетические потребности процессов роста, уменьшает утилизацию глюкозы периферическими тканями и одновременно усиливает распад жира для обеспечения процессов глюконеогенеза. Гормоны щитовидной железы — *тироксин* и *трийодтиронин* в пределах физиологической нормы способствуют процессам всасывания некоторых сахаров. Повышение их количества тормозит окислительное фосфорилирование углеводов: в крови резко повышается концентрация глюкозы. Чрезмерная продукция тиреоидных гормонов может быть следствием влияния тиреотропного гормона гипофиза, формирующего общее гипертиреоидное состояние.

Надлежащая концентрация сахара в крови автоматически регулируется. Все более или менее значимые отклонения содержания глюкозы в крови возбуждают механизмы, под воздействием которых уровень гликемии возвращается к свойственной данному организму норме. При гипогликемии — снижении уровня глюкозы ниже нижнего предела нормы — активируются нейроны гипоталамической области. Прежде всего возбуждаются центры симпатико-адреналовой системы, в результате чего вырабатывается адреналин, а в печени и мышечной ткани происходит распад гликогена. Выделяющаяся в процессе гликогенолиза глюкоза поступает в кровь, а выделенная из мышц молочная кислота восполняет запасы печеночного гликогена. Аналогичным, глюкозомобилизующим действием обладают глюкагон, СТГ и глюкокортикоиды. Наиболее мощным фактором, противодействующим повышению уровня глюкозы в крови, служит инсулин, который выделяется при повышении концентрации глюкозы в крови либо под влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, обеспечивающего контроль за островковой тканью поджелудочной железы.

11.4. ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

Биологическое значение липидов весьма многообразно: от энергетического обеспечения жизнедеятельности до важных пластических функций (построения клеточных структур) и образова-

ния физиологически активных веществ. Основную массу липидов в организме животных составляют нейтральные жиры, представленные главным образом триглицеридами. Являясь важным источником энергии [при окислении 1г жира выделяется 38,97 кДж (9,3 ккал), что обеспечивает до 50 % энергетических трат взрослого организма], отложенные в жировых «депо» триглицериды могут служить в качестве долгосрочного пищевого и энергетического запаса организма. Вместе с этим нейтральные жиры используются организмом как источник эндогенной воды: при сгорании 100 г жира освобождается 107 мл воды. Это демонстративно проявляется в биологических возможностях животных, приспособленных к обитанию в пустыне, у которых во время длительных переходов в безводной местности жир (у верблюда отложенный в горбах) служит резервом энергии и источником воды. У некоторых видов животных (морские и полярные) слой нейтрального жира покрывает тело и служит биологической термоизолирующей системой, обеспечивающей сохранение теплоты в организме. Отложения нейтрального жира обволакивают органы и ткани, сосуды и нервы, предохраняя их от травматических воздействий окружающей среды. Особо нежный по структуре и консистенции жир заполняет глазничную впадину, защищая от механических воздействий сложный оптический прибор — глаз. Различают белую и бурую жировую ткань, которые существенно различаются по своей метаболической активности. Клетки бурой жировой ткани содержат исключительно большое количество митохондрий, причем цвет ее определяется цитохромами (железосодержащие пигменты), составляющими важную часть окислительной ферментативной системы митохондрий. Бурая жировая ткань характерна для эмбрионального и раннего постнатального периода, а также для взрослых животных, впадающих в спячку, так как ткань, богатая митохондриями, выполняет важную роль в поддержании температурного гомеостаза. Кроме того, нейтральные жиры служат растворителями некоторых витаминов (A, D, E, K).

Липопротеиды — комплекс липидов с белками, служащий дополнительным резервом богатых энергией метаболитов. Циркулирующие в лимфе и крови липопротеиды под действием липопротеиновой липазы могут распадаться до жирных кислот и включаться в обменные процессы.

Фосфолипиды (фосфатиды) — сложные липиды, в молекулах которых присутствует остаток фосфорной кислоты. Это сложные эфиры фосфорной кислоты и глицерина или аминоспирта сфингозина, которые посредством эфирной или амидной связи соединены с остатками насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Наличие полярных и неполярных группировок в молекулах фосфолипидов обусловливает своеобразие физико-химических свойств и их специфическую роль в построении клеточных мембран. Синтез фосфолипидов происходит из нейтральных жи-

ров, фосфорной кислоты и в большинстве случаев азотистого основания холина. Образование холина регулируется поступлением из пищи метионина — аминокислоты, служащей донатором метильных групп.

Стероиды — полициклические соединения, подразделяющиеся на стерины, витамины группы D, желчные кислоты и спирты, стероидные алкалоиды и стероидные гормоны.

Холестерин — вещество из группы стеринов (тетрациклический, ненасыщенный спирт). Холестерин совместно с фосфолипидами является важным структурным компонентом биологических мембран и участвует в синтезе необходимых для функционирования организма гормонов надпочечника, половых желез и также витамина D_3. В основном холестерин синтезируется печенью и только 20 % его поступает с продуктами питания. В печени эндогенный и поступивший извне холестерин включается в состав альфа- и бета-липопротеидов — комплексных соединений липидов с белками, которые переносятся с током крови к различным тканям. Наибольшее количество холестерина содержится в надпочечниках, мозге и периферических нервах. Неиспользованный в метаболических реакциях холестерин в печени распадается с образованием желчных кислот, а часть холестерина из крови поступает через стенку толстого кишечника и включается в состав каловых масс. При нарушении холестеринового обмена холестерин и его эфиры откладываются в клетках активной мезенхимы, звездчатых клетках печени, эндотелии и подэндотелиальном слое кровеносных сосудов, коже. Следствием нарушения холестеринового обмена могут быть атеросклероз сосудов, образование холестериновых камней в желчных путях. При дефиците холестерина нарушаются структура клеточных мембран, особенно в клетках нервной системы, и синтез стероидных гормонов.

Стероидные гормоны — физиологически активные вещества стероидной природы (кортикостероиды, половые гормоны, прогестины) синтезируются из холестерина в коре надпочечников, клетках Лейдига, в фолликулах и желтом теле яичников, в плаценте при процессах гидроксилирования в митохондриях и микросомальной фазе цитоплазмы. В связи с высокой липофильностью стероидные гормоны относительно свободно диффундируют через плазматические мембраны в кровь, проникают в клетки-мишени, где связываются с соответствующим внутриклеточным рецептором.

Гликолипиды — сложные липиды, не содержащие фосфор, в состав которых входит галактоза. К ним относятся цереброзиды и ганглиозиды, присутствующие в значительных количествах в мозговой ткани и клетках крови. Физиологическое значение этих соединений заключается в приобретении клетками центральной нервной системы особых свойств. Располагаясь во внешнем

слое плазматической мембраны, цереброзиды и ганглиозиды концентрируются в области синапсов. Кроме того, установлена их роль в иммунохимических процессах связывания вирусов с клеточной мембраной.

11.4.1. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Первый этап. Пищеварительный этап начинается уже в желудке: воздействие липаз на эмульгированный жир (липиды молока). Основные пищеварительные процессы, обеспечивающие использование пищевых жиров, осуществляются в тонком кишечнике. Под влиянием желчных кислот происходит эмульгирование, благодаря этому они становятся доступны липазам. В результате ферментативного расщепления триглицериды корма распадаются на глицерин и жирные кислоты. Желчные кислоты, образуя с жирными кислотами водорастворимые комплексы (холеинаты), делают возможным проникновение последних в клетки кишечного эпителия, где могут ресинтезироваться триглицериды или образовываться фосфолипиды. Ресинтезированные в кишечной стенке триглицериды и хиломикроны (частицы эмульгированного жира диаметром 0,5 мкм) поступают в лимфатические сосуды ворсинок кишечника, которые сливаются в грудной лимфатический проток. Грудной лимфатический проток, сливаясь с задней полой веной, обеспечивает поступление хиломикрон в малый круг кровообращения, где они и задерживаются в ткани легкого. В легких хиломикроны постепенно подвергаются действию липаз: составляющие их ингредиенты используются в метаболизме как самого легкого, так и всего организма. Кроме хиломикрон в кровоток поступают жирные кислоты, которые через воротную вену достигают печени и участвуют в метаболических реакциях.

Особенность пищеварительного этапа липидного обмена у жвачных состоит в том, что жиры корма — триглицериды, фосфатиды, эфиры холестерина и широко представленные в зеленых кормах моно- и дигалактозилглицериды быстро расщепляются микроорганизмами рубца, а высвобождающиеся глицерин и галактоза сбраживаются до летучих жирных кислот, которые всасываются в рубце. Возможен также и синтез микробиальных липидов рубцовыми микроорганизмами (бактериями и инфузориями), которые включают в состав собственных липидов пальмитиновую, стеариновую и олеиновую кислоты.

Второй этап. Промежуточный обмен липидов происходит в печени, жировой ткани и клетках различных органов, причем он тесно связан с углеводным обменом. При нормальном питании в организме депонируется от 10 до 20 % жира в качестве резервуара энергии и структурного компонента тела. Жировая ткань — это не просто депо жира, в ней постоянно происходят ин-

тенсивные процессы обмена в виде отложения жира в форме триглицерида (липогенез) и распада триглицеридов с освобождением неэтерифицированных жирных кислот (липолиз). Располагаясь вокруг кровеносных сосудов и пропуская через себя вещества, с избытком поступающие из пищеварительного тракта и легко диффундирующие из сосудов, жировая ткань поглощает труднохранимые и высокогидрируемые соединения (ацетат, бета-оксибутират), превращая их в легкохранимые и почти безводные жирные кислоты и триглицериды. Они могут храниться неограниченное время и в неограниченном количестве, а при необходимости использоваться как резервная энергия. Объем жировой ткани определяется не количеством клеток, а их размерами. В зависимости от наполненности жиром различают веретенообразные клетки, не содержащие жира, и мелковакуолистые, наполненные жиром, — *адипоциты*. Капли триглицерида в цитоплазме адипоцита могут быть весьма большого размера, вплоть до того, что жир оттесняет цитоплазматические структуры на периферию и клетка приобретает «перстневидную» форму. Освобождение жирных кислот и их окисление используются организмом для покрытия энергетических расходов. В печени образуются и кетоновые тела (ацетоуксусная и β-оксимасляная кислоты, ацетон), служащие источником энергии, но при нарушении межуточного обмена липидов возможно повышение уровня кетоновых тел (гиперкетонемия) и выделение их с мочой (кетонурия).

Третий этап. Конечными продуктами липидного обмена являются диоксид углерода и вода, так как под действием липаз нейтральные жиры расщепляются до глицерина и жирных кислот, а уж затем освобождается углерод. Продукты неполного окисления жиров, кетоновые тела, могут наряду с участием в энергетическом метаболизме и использованием в качестве предшественников молока выводиться из организма почками и легкими.

11.4.2. РЕГУЛЯЦИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Процесс отложения жира и его мобилизации из жировых депо с последующим использованием в тканях осуществляется по принципу саморегуляции. Повышенный уровень глюкозы в крови задерживает распад триглицеридов и активирует их синтез, напротив, при снижении ее концентрации усиливается расщепление жиров и в кровь поступают неэтерифицированные жирные кислоты. Синтез — мобилизационный цикл в жировых депо организма координируется физиологическим состоянием животного, характером кормления и регулируется нейроэндокринной системой.

В соответствии с учением И. П. Павлова пищевой центр, ответственный за поглощение пищи, извлечение из нее питательных веществ, их использование и запасание, представляет собой функ-

циональное объединение клеток, располагающихся в различных отделах головного мозга, коре больших полушарий, подкорковых структурах и стволовой части мозга. Взаимодействие между этими группами нейронов обеспечивает адекватную реакцию на различные метаболические ситуации и формирование пищевых мотиваций.

Особую роль играют нейроны заднего гипоталамуса в вентролатеральных и вентромедиальных ядрах. Разрушение вентролатеральных ядер приводит к *афагии* — потере аппетита, отказу от пищи вплоть до смерти от истощения. Разрушение вентромедиальных ядер, напротив, вызывает длительное пищевое возбуждение. Животные поедают необычно большие количества пищи, у них развивается ожирение, которое обусловлено не только повышенным поступлением метаболитов углеводно-жирового обмена, но и усиленным переходом углеводов в жиры. Прямое нервное влияние на процессы липидного обмена проявляется во взаимоисключающем воздействии симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы: импульсы, передаваемые по симпатическим нервам, тормозят синтез триглицеридов и усиливают их распад (липолиз). Повышение тонуса парасимпатического отдела способствует депонированию жира даже в условиях голодания. Так, при перерезке чревного (симпатического) нерва в околопочечной клетчатке сохраняется больше жира на денервированной стороне. Наряду с симпатическими нервами выраженным жиромобилизующим влиянием обладают гормоны мозгового вещества надпочечника — адреналин и норадреналин.

Под действием соматотропного гормона процессы клеточной пролиферации сопровождаются значительными энергетическими затратами: в период роста интенсивно расходуются запасенные, депонированные вещества за счет интенсификации липолиза. Аналогичным действием обладает и гормон щитовидной железы тироксин: при гипертиреозе наблюдается значительное исхудание, а при гипофункции гипофиза и щитовидной железы развивается ожирение. Адренокортикотропный гормон (АКТГ) влияет опосредованно: воздействуя на синтез и выделение глюкокортикоидов, он способствует повышению содержания глюкозы в крови за счет мобилизации внутриклеточных запасов в ходе глюконеогенеза.

Утилизации углеводов за счет их поглощения клеткой и отложения в виде гликогена и триглицеридов способствует инсулин. Аналогичным действием обладает и пролактин — гормон передней доли гипофиза. Нервные и гормональные факторы постоянно взаимодействуют, обеспечивая соответствие между процессами мобилизации и депонирования жира, но при нарушении механизмов контроля быстро наступают патологические изменения — ожирение или исхудание. Ожирение прежде всего связано с излишним, превышающим энергетические траты организма, поступ-

лением пищи (алиментарное) либо с недостаточным использованием жира как источника энергии при понижении мышечной нагрузки организма или дефиците жиромобилизующих гормонов. Ожирение может быть вызвано усиленным переходом углеводов в жиры, как следствие избыточной продукции инсулина и пролактина, или наследственной аномалией обмена веществ. Истощение развивается при недостаточном поступлении пищи, когда приход питательных веществ не покрывает энергетические траты организма, либо оно является следствием длительного жиромобилизующего действия симпатического отдела вегетативной нервной системы или соответствующих гормонов.

11.5. ОБМЕН ВОДЫ

Биологическое значение воды как универсального растворителя исключительно высоко. Количество воды в организме животных составляет около 65 % массы тела, недостаток поступления воды вызывает особо тяжелые нарушения жизнедеятельности, вплоть до смерти. Все биохимические реакции в организме идут в водных растворах. Сложные вещества, составляющие основу живого вещества, могут синтезироваться только в водных растворах. Благодаря поляризации молекулы воды обеспечивается ее взаимодействие с другими заряженными молекулами. В процессах гидратации степень растворимости электролитов и неэлектролитов зависит от соотношения полярных (гидрофильных) и неполярных (гидрофобных) групп в их молекулах.

Вода необходима для обеспечения процессов пищеварения, анализа вкусовых качеств корма, растворения, размягчения, создания оптимальных условий для функционирования ферментативных систем и среды обитания симбионтных организмов. В водной фазе происходит всасывание питательных веществ и удаление из организма конечных продуктов обмена. Вода составляет основу внутриклеточного обмена. Внутри клеток заключено 71 % всех водных запасов организма. Внеклеточная вода находится внутри сосудистого русла (в крови, лимфе и спинномозговой жидкости приходится на воду 10 %) и в межклеточном пространстве (19 %). Циркуляция в организме воды, содержащей физиологически активные вещества, обеспечивает интегративные функции эндокринной системы.

В организме животных активно используются термические свойства воды. Ее высокая теплоемкость в процессе регуляции температуры тела позволяет принимать и отдавать большое количество теплоты. У воды один из высоких показателей парообразования (544 кДж/г). Переход воды в мономолекулярное состояние требует больших затрат тепловой энергии, поэтому испарение небольших количеств воды обеспечивает большую теплоотдачу, что является одним из наиболее важных механизмов терморегуляции.

Обмен воды тесно связан с обменом электролитов, поэтому комплекс должен рассматриваться как единая система. Значение электролитов в обмене веществ определяется прежде всего их осмотической активностью и способностью участвовать в электрохимических процессах генерации мембранного потенциала и потециала действия основных процессов, определяющих проведение возбуждения и объединение тканей и органов организма в единое целое. Электролиты избирательно распределяются во внутриклеточной и внеклеточной воде. В результате деятельности специальных транспортных систем, селективных каналов и молекулярных насосов создается неравновесное распределение ионов: во внеклеточной среде преобладают катионы натрия, а внутри клеток — калия. Различно и распределение анионов: в плазме и тканевой жидкости представлен в основном хлор, а внутри клеток — фосфат. В плазме крови, тканевой и внутриклеточной жидкостях практически уравновешено суммарное содержание анионов и катионов, что обеспечивает их электронейтральность и постоянство pH.

Обладая высокой осмотической активностью, электролиты активно участвуют в процессах водного обмена. Для биологических мембран (оболочка клеток, стенки капилляров) характерна полупроницаемость, т. е. они проницаемы для воды и непроницаемы для крупных молекул (белков, полисахаридов и некоторых катионов). При повышении осмотического давления вода легко проникает через этот участок и происходит выравнивание концентраций осмотически активных веществ. Поскольку в нормальных условиях осмомолярность биологических жидкостей равна, количество воды во внеклеточной жидкости и внутри клеток поддерживается в определенных пределах. Если концентрация электролитов во внеклеточной жидкости увеличивается, происходит переход внутриклеточной воды во внеклеточную фазу, а при повышении внутриклеточных концентраций вода стремится в клетку (табл. 11.2).

11.2. Концентрация электролитов в жидкостях организма, мэкв/л

Электролиты	Внеклеточная жидкость		
	плазма крови	тканевая	общая
		Катионы	
Na^+	142	145	8
K^+	5	4	151
Ca^{2+}	5	—	2
Mg^{2+}	3	—	28
Итого	155	149	189
		Анионы	
HCO_3^-	27	30	10
Cl^-	103	16	—

Электролиты	Внеклеточная жидкость		
	плазма крови	тканевая	общая
PO_4^{3-}	2	—	100
SO_4^{2-}	1	—	10
Органические кислоты	6	—	4
Белки	16	—	65
Итого	155	46	189

Жизнеобеспечение организма возможно только при постоянном водообмене между кровью и тканевой жидкостью, благодаря чему сохраняются объем циркулирующей жидкости, концентрация в ней химических веществ и форменных элементов крови. Основной обмен между кровью и тканевой жидкостью происходит в капиллярах. В их артериальной части соотношение гидростатического и онкотического давления таково, что под влиянием высокого гидростатического давления происходит переход безбелковой части плазмы в межклеточное пространство. По мере продвижения крови по капиллярам гидростатическое давление снижается, а онкотическое повышается, так как за счет выхода части плазмы кровь сгущается и концентрация альбуминов повышается. Таким образом, в венозной части капилляра онкотическое давление в просвете сосуда преобладает над гидростатическим и вода стремится вернуться из ткани в кровь.

Наряду с циркуляцией жидкости в системе кровь — ткань необходимо поступление ее извне с питьем и пищей для формирования пищеварительных соков, всасывания питательных веществ и выведения конечных продуктов обмена. Сама вода тоже в ряде метаболических реакций является конечным продуктом обмена: при окислении 100 г белков образуется 41 мл воды, 100 г углеводов — 55 мл, а 100 г жира — 107 мл воды. В среднем в процессе метаболизма образуется до 12 % всего объема циркулирующей в организме воды. В естественных условиях количество поступающей в организм и выделяющейся воды уравновешивается, однако в реальных условиях жизнедеятельности в зависимости от климатических факторов, температуры тела, активности мышечной деятельности, состава кормов водное равновесие может колебаться.

В водном обмене существенную роль играют легкие, кожа, желудочно-кишечный тракт и почки. Из организма через легкие вода удаляется в виде водяного пара, причем потери соответствуют интенсивности дыхания и температуре тела. При усиленной мышечной нагрузке, специфическом возбуждении дыхательного центра или лихорадке парообразование многократно возрас-

тает. Кожа участвует в удалении воды из организма. Выделяясь в виде пота, вода охлаждает поверхность тела. Интенсивность испарения зависит от разности температур поверхности тела и окружающей среды: при повышенной температуре окружающей среды снижение температуры тела происходит за счет испарения секрета потовых желез. В желудочно-кишечный тракт вода поступает с питьем и пищей и выводится с каловыми массами. Основное участие пищеварительного тракта в водном обмене заключается в образовании пищеварительных соков — слюны, желудочного, кишечного, поджелудочного соков, которые в несколько раз превышают объем циркулирующей крови. В процессе всасывания вода в основном возвращается в кровеносное русло, но при нарушении всасывательной функции кишечника организм теряет много воды и растворенных в ней электролитов. Основным органом, осуществляющим регуляцию водно-электролитного состава внутренних сред организма, служат почки. В почках структурно-функциональные единицы — нефроны обеспечивают ультрафильтрацию безбелковой части плазмы (первичной мочи) и реабсорбцию воды, ионов и сахаров с образованием дефинитивной мочи (см. гл. 8).

Регуляция водного обмена. В регуляции водного обмена участвуют два гормона: *альдостерон* (гормон коры надпочечника) и *вазопрессин* (антидиуретический гормон нейрогипофиза). Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия и выведение калия, а антидиуретический гормон — воды. В условиях отрицательного водного баланса при обезвоживании организма, вызванном либо недостаточным поступлением воды, либо избыточным ее выведением (обильное потоотделение, длительное усиленное дыхание, большая потеря крови, рвота, понос), уменьшение количества циркулирующей крови сказывается на деятельности юкстагломерулярного аппарата почки. Понижение давления в этом отделе нефрона вызывает секрецию ренина — фермента, взаимодействующего с α-2-глобулином плазмы крови (ангиотензин I), который превращается в ангиотензин II. Под влиянием ангиотензина II происходит сужение мелких артериальных сосудов, что, естественно, приводит к повышению артериального давления. Вместе с этим стимулируется секреция альдостерона, усиливающего обратное всасывание натрия и воды, что сохраняет воду в организме.

При дегидратации следующим компенсаторным механизмом служит гипоталамическая рецепция осмотической активности крови и ликвора, заполняющих желудочки мозга. Гиперосмия возбуждает активность нейросекреторных нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, что приводит к увеличению выделения в кровь антидиуретического гормона вазопрессина. Надо отметить, при резком падении кровяного давления (при кровопотере и т. п.) рефлекторно повышается продукция и выброс в кровоток вазопрессина, что приводит к усилению

реабсорбции воды в канальцевом отделе нефрона, и ее выведение с мочой значительно снижается. В совокупности раздражение осморецепторов гипоталамической области и соответствующие межнейронные взаимоотношения в коре и подкорковых структурах, объединенных в питьевой или водный центр, обусловливают возникновение чувства жажды.

Таким образом, при дегидратации организма в условиях отрицательного водного баланса взаимодействуют два нейрогормональных механизма — секреция вазопрессина и альдостерона, причем АДГ выделяется при повышении осмотического давления межклеточной жидкости, а секреция альдостерона происходит при уменьшении объема циркулирующей крови. Компенсаторное влияние АДГ и альдостерона не беспредельно. При высоком содержании солей в крови (гиперсолемии) возникает осмотический градиент между внутриклеточной и внеклеточными жидкостями, вода из клеток уходит во внеклеточную жидкость, и в результате возникает дегидратация клеток, при которой начинается распад белка и клеточных структур, что несовместимо с жизнью.

Возрастание объема внеклеточной жидкости и циркулирующей крови служит сигналом для срабатывания специализированных рецепторов объема крови — *волюморецепторов*. Адекватное раздражение вызывает поступление в кровоток значительных количеств изотонической жидкости (физиологического раствора). Увеличенный приток крови к сердцу и растяжение стенок предсердия приводят к развитию волюморегулирующего рефлекса: из клеток предсердия в кровь поступает атриальный *натрийуретический пептид*, увеличивающий выделение почками ионов Na^+, за которыми по осмотическому градиенту следует и вода. Вместе с этим с волюморецепторов левого предсердия, которые активируются при повышении внутрисосудистого давления, информация поступает в ЦНС по афферентным волокнам блуждающего нерва и тормозит секрецию АДГ, что приводит к стимуляции мочеотделения. Стимуляция волюморецепторов рефлекторно изменяет и характер воздействия симпатической нервной системы на почку — снижается реабсорбция натрия и воды в канальцах. Одновременно растяжение приносящей артериолы, вызванное повышением внутрисосудистого давления, приводит к изменению работы юкстагломерулярного аппарата, в результате этого снижается продукция ангиотензинов I и II, уменьшается поступление в кровь альдостерона.

11.6. МИНЕРАЛЬНЫЙ ОБМЕН

Физиологическое значение минеральных веществ заключается в том, что они являются обязательными структурными компонентами всех органов и тканей организма. Они входят в состав сложных белков — *металлопротеидов*, содержащих в качестве состав-

ной части атомы металлов (Fe, Mg, Cu, Zn, Mn, V, Mo и др.). Металлопротеиды выполняют исключительно важные и разнообразные функции в живых организмах в качестве транспортных систем (Fe-содержащие трансферрин и ферритин, Cu-содержащий церулоплазмин) и в роли металлоферментов (Cu-содержащие оксидазы, например тирозиназа, Zn-содержащие карбоангидраза и карбоксипептидаза, Mo-содержащая ксантиоксидаза и др.). Как осмотически активные, минеральные вещества, особенно натрий, обеспечивают поддержание осмотического давления биологических жидкостей во внутриклеточной и внеклеточной среде.

За счет связывания воды минеральные вещества активно участвуют в сохранении водного баланса организма. Находясь в составе буферных систем, они активно участвуют в создании и поддержании кислотно-щелочного равновесия; натрий определяет щелочной резерв крови, концентрацию бикарбонатов плазмы. На клеточном уровне происходит постоянный обмен электролитами между внутриклеточным и внеклеточным пространством, причем распределение ионов в возбудимых тканях обеспечивает генерацию биопотенциалов (мембранного потенциала и потенциала действия), а в невозбудимых тканях является компонентом транспортных систем.

Поступление минеральных веществ в организм происходит с пищей и водой, что в ряде случаев при сложившейся геохимической ситуации может стать причиной дефицита или избытка некоторых элементов и вызвать нарушения обмена веществ. Минеральные вещества в составе корма только после растворения и приобретения ими ионизированной формы становятся доступными транспортным системам и могут всасываться в кишечнике. В дальнейшем в составе внутриклеточной и внеклеточной жидкости они могут либо оставаться в ионизированном состоянии, либо входить в структуру тех или иных соединений. В ходе обмена веществ минеральные вещества выводятся из организма с мочой, калом и потом.

В зависимости от концентрации в крови различают:

макроэлементы — вещества, содержащиеся в концентрации мг/100 мл или ммоль/л: натрий, калий, кальций, фосфор, магний, сера, хлор, железо;

микроэлементы — вещества, содержащиеся в концентрации мкг/100 мл или мкмоль/л: кобальт, медь, марганец, цинк, йод, фтор, селен, стронций и др.

11.6.1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ МАКРОЭЛЕМЕНТОВ

Организм животных не может нормально функционировать, если с водой и пищей не поступает необходимое количество макроэлементов. Минеральные вещества обеспечивают процессы роста, размножения, поддержания физиологического равновесия и

продуктивности животных, поскольку в определенных сочетаниях участвуют во всех жизненных проявлениях организма: дыхании, работе сердца и мышц, деятельности нервной системы и др.

Натрий и калий обеспечивают создание осмотического давления, транспорт веществ через клеточные мембраны, участвуют в регуляции водно-солевого баланса организма, активности ряда ферментов и генерации биопотенциалов. Наряду с тканевыми жидкостями значительное количество натрия и калия содержится в пищеварительных соках и потовой жидкости. Нормальная жизнедеятельность организма возможна при соотношении Na : K = 1 : 2. Любые отклонения от этого соотношения приводят к нарушению деятельности кишечника, сердца, мышечной и нервной ткани.

Кальций принимает участие в процессах пищеварения и обезвреживания в организме вредных соединений (рис. 11.1), обеспечении процессов свертывания крови и формирования состава молока. Он необходим для нормальной деятельности сердца, функционирования иммунной системы, защищающей организм от инфекций. В организме кальций усваивается одновременно с фосфором (оптимальное соотношение 2 : 1) и накапливается в основном в костной ткани, обеспечивая ее механическую прочность. Для поддержания тонуса нервной системы, сосудодвигательных

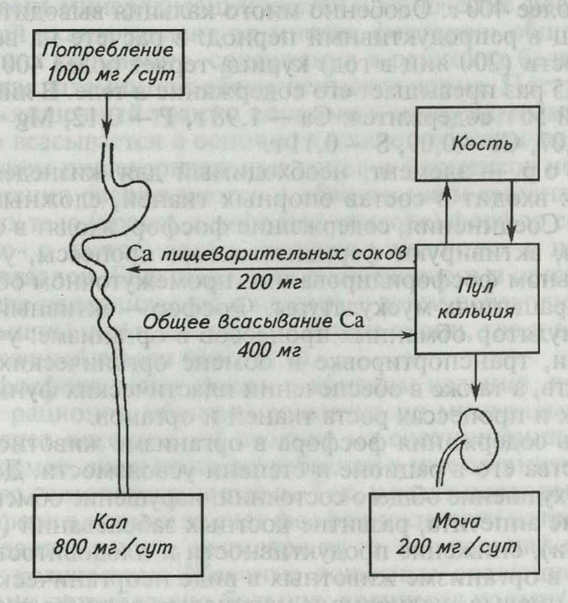


Рис. 11.1. Обмен кальция с участием желудочно-кишечного тракта, почек и костной ткани

реакций и регуляции проницаемости капилляров необходимо постоянное присутствие ионизированного кальция в кровотоке. При недостаточном поступлении кальция с кормом у коров понижается оплодотворяемость, часты аборты; телята нежизнеспособны, с пониженной общей физиологической сопротивляемостью к неблагоприятным факторам среды. Особо чувствительны к кальциевой недостаточности свиньи. Дефицит кальция приводит к нарушению воспроизводства и полной стерильности, а у супоросных свиноматок снижается количество поросят в помете. Свиноматки могут приносить неполноценный приплод (мертворожденных и нежизнеспособных поросят) либо плохо выкармливать поросят или даже проявлять склонность к поеданию приплода. При недостатке кальция в рационе молодняка различных видов животных (телят, поросят, ягнят, цыплят) возникает опасность заболевания рахитом, а при дефиците кальция у взрослых животных развивается остеомаляция.

Кальций относится к наиболее важным химическим элементам, необходимым для обеспечения основных жизненных процессов в организме животных и определяющих продуктивность. Установлено, что у высокопродуктивных коров потери кальция могут в несколько раз превышать потребность организма в этом элементе: при годовом удое 3000 кг с молоком за весь лактационный период выделяется около 22,5 кг кальция, а у коров-рекордисток в сутки теряется более 400 г. Особенно много кальция выводится из организма птиц в репродуктивный период: в расчете на весь период яйценоскости (200 яиц в год) курица теряет более 400 г кальция, что в 13...15 раз превышает его содержание в теле. В яйце со средней массой 56 г содержится: Ca — 1,98 г, P — 0,12, Mg — 0,03, K и Na — по 0,07, Cl — 0,09, S — 0,11 г.

Ф о с ф о р — элемент, необходимый для жизнедеятельности организма: входит в состав опорных тканей, сложных белков и углеводов. Соединения, содержащие фосфор, входят в состав ряда ферментов, активируют ферментативные процессы, участвуют в окислительном фосфорилировании, промежуточном обмене углеводов, сокращениях мускулатуры. Фосфор — активный катализатор и стимулятор обменных процессов в организме: участвует во всасывании, транспортировке и обмене органических питательных веществ, а также в обеспечении пластических функций, делении клеток и процессах роста тканей и органов.

Уровень содержания фосфора в организме животного зависит от количества его в рационе и степени усвояемости. Дефицит его вызывает ухудшение общего состояния, нарушение обмена веществ, извращение аппетита, развитие костных заболеваний (рахита, остеомаляции), снижение продуктивности и плодовитости. Фосфор находится в организме животных в виде неорганических (натриевые, кальциевые, калиевые и магниевые соли фосфорной кислоты) и органоминеральных соединений (фосфорные эфиры ами-

нокислот, фосфатиды, нуклеиновые кислоты, нуклеопротеиды и соединения с непосредственной связью между азотом и фосфором — креатинфосфорная кислота). Для переваривания и усвоения животными питательных веществ необходимо участие фосфора в фосфорилировании продуктов обмена. Кроме того, у жвачных животных для осуществления микробиального синтеза в преджелудках необходим фосфор для преобразования и использования азотистых веществ корма, что особенно важно при скармливании синтетических азотсодержащих препаратов. В присутствии солей фосфорной кислоты заметно ускоряется всасывание аминокислот из кишечника. Применение минеральных добавок, содержащих фосфаты, повышает использование азота на 5...23 %.

Обмен неорганического фосфора тесно связан с метаболическими реакциями организма. Особенно интенсивно протекают реакции между неорганическим фосфором и макроэргами, в первую очередь аденозинтри- и аденозиндифосфорными кислотами (АТФ и АДФ). Увеличение массы тела животного и другие виды продуктивности зависят от синтеза белка, который возможен лишь при определенных затратах энергии: чем интенсивнее метаболические процессы, тем быстрее протекают реакции фосфорилирования, восстанавливающие израсходованную АТФ.

Основная часть фосфора (83...87 %) в организме животных содержится в костной ткани, состоящей из фосфорно-кальциевых солей. Степень минерализации костей и включение фосфора в обмен костной ткани зависят от многих факторов: общего уровня питания, типа кормления, содержания в рационах белка, фосфора, кальция и витаминной обеспеченности корма. Поступивший в желудочно-кишечный тракт с кормами и минеральными добавками фосфор всасывается в основном в виде неорганических солей. Под действием пищеварительных соков и ферментов нерастворимые соединения расщепляются с образованием аниона фосфора. В жидкостях тела (крови, лимфе или ликворе) фосфор содержится в виде одно- и двухосновных фосфатов щелочных и щелочноземельных металлов. Большая часть поступившего в организм фосфора вначале накапливается в печени, а затем переходит в плазму крови, в мышцы, мозг, костную и другие ткани, где и включается в промежуточный обмен (рис. 11.2).

Обмен фосфора тесно связан с обменом кальция, причем при разработке рационов, сбалансированных по минеральным веществам, следует исходить не столько из соотношения этих элементов в кормах, сколько из потребности в них организма и функционального состояния животных. Так, у телят повышение содержания фосфора в кормах за счет фосфорнокислого натрия предотвращает развитие рахита, несмотря на то, что кальций поступал в небольших количествах. Жвачные животные эволюционно приспособлены к потреблению больших количеств корма (травы, соломы, сена, силоса и сенажа), в котором соотношение кальция и

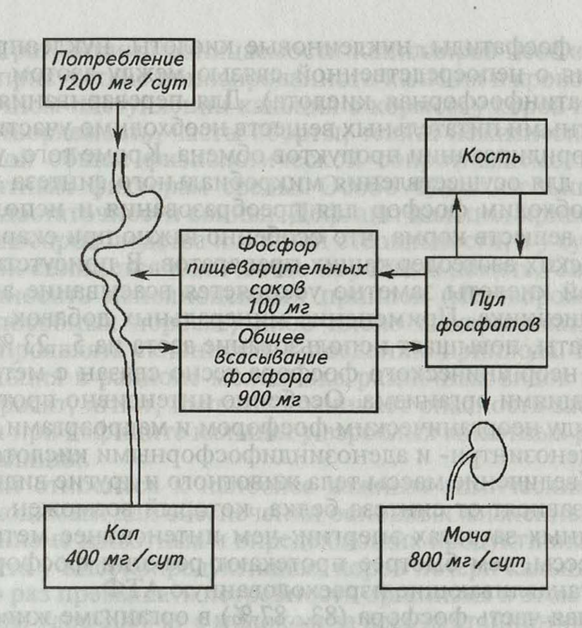


Рис. 11.2. Метаболизм фосфатов с участием желудочно-кишечного тракта, костной ткани и почек

фосфора выше рекомендуемого и составляет 2 : 1. При скармливании отдельных видов корма (клевер, люцерна) существенный положительный эффект достигается при соотношении кальция и фосфора 8 : 1. Только при повышенном содержании кальция в кормах и соотношении кальция и фосфора 10 : 1 отмечается отрицательное влияние несбалансированного рациона.

Обмен кальция и фосфора тесно связан с магнием. Между кальцием и магнием существует определенный антагонизм, хотя они присутствуют во всех органах и тканях. При нарушении обмена магния изменяется обмен кальция: при дефиците магния возникает гиперкальциемия и усиливается выведение кальция с мочой. Одновременно происходит истощение запасов калия в органах и тканях, что в конечном итоге приводит к развитию «травяной тетании», этиологию которой связывают с дефицитом магния или нарушением соотношения элементов. Избыток магния в рационе вызывает повышенное выделение из организма как фосфора, так и кальция. Кроме того, переизбыток магния значительно снижает всасывание фосфора. Между обменом кальция, фосфора и витаминов A и D существует тесная связь. Витамин D значительно повышает усвоение фосфора из желудочно-кишечного тракта и его сохранение в организме, а также реабсорбцию в по-

чечных канальцах, активизирует процессы отложения и включения фосфора в костную ткань. Эти процессы существенно нарушаются при D-авитаминозе. Аналогичным действием обладает и витамин А, нормализуя уровень неорганического фосфата и кальция в крови.

Магний. В организме магний занимает четвертое место среди катионов и второе после калия среди внутриклеточных катионов. Он играет важную роль, являясь кофактором различных ферментов, большая часть которых утилизирует АТФ. Магний увеличивает порог стимуляции нервных волокон и способен в некоторой степени ингибировать процесс освобождения ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах. При недостатке магния у животных повышается общая возбудимость. Магний снижает периферическое сопротивление кровеносных сосудов и давление крови, усиливает действие трипсина, активирует работу кишечника, поджелудочной железы и процессы белкового синтеза. Магний включается в пропердиновую систему, обеспечивая естественную резистентность организма к различным заболеваниям.

Лишь небольшая часть магния (около 1 %) находится во внеклеточной жидкости, а 60 % его сосредоточено в кости в структуре кристаллов апатита. Приблизительно 20 % общего магния организма содержится в мышцах: он способствует взаимодействию актина с миозином за счет формирования активного магний-белкового комплекса, обеспечивающего процесс сокращения мышц. Остальные 20 % присутствуют в других тканях: наибольшее содержание обнаружено в печени. Концентрация магния в крови поддерживается в узких пределах — от 1,5 до 1,9 мэкв/л. В почках при образовании первичной мочи содержащийся в плазме крови магний подвергается ультрафильтрации, причем 95 % его реабсорбируется, а 5 % экскретируется с мочой. Реабсорбция магния начинается в проксимальных канальцах. В нисходящем колене петли Генле концентрация магния возрастает в несколько раз по отношению к ультрафильтрату за счет удаления значительных количеств реабсорбируемой воды. Толстое восходящее колено петли Генле играет основную роль — здесь реабсорбируется до 60 % профильтровавшегося магния.

Сера входит в состав аминокислот (метионин, цистин, цистеин), структурных и функциональных белков (кератин, муцин, мукоиды), а также физиологически активных веществ (глютадион, инсулин, окситоцин и др.), витаминов тиамина (B_1) и биотина. Особую роль она играет в формировании шерстного покрова и ороговении кожи за счет высокого содержания серосодержащего белка кератина. Метионин служит источником метильных групп при синтезе физиологически активных веществ — холина, ацетилхолина и адреналина. Цистеин служит предшественником кофермента А, участвующего в обмене белков, жиров и углеводов. Мукотинсульфаты ингибируют протеолитические ферменты и пре-

дотвращают переваривание стенок желудочно-кишечного тракта. Гепарин — смесь сульфатированных полисахаридов, является мощным антикоагулянтом. Таурин — раминосульфоновая кислота, производное метионина и цистеина, необходимый компонент корма для животных, особенно кошек, которые не способны использовать для этой цели аминокислоту глицин. Соединения серы в организме участвуют в детоксикации, связывая ядовитые вещества — фенолы, индоксилы и другие продукты обмена.

Сера поступает в организм в основном с кормом, в составе белков и серосодержащих аминокислот. Регуляцию обмена серы обеспечивают эндокринные факторы: соматотропный гормон гипофиза стимулирует включение аминокислот в белки и регулирует уровень глютатиона в крови, а также стимулирует рост шерсти. Действие тиреоидных гормонов тесно связано с обменом серосодержащих аминокислот за счет активации процессов транссульфирования. Из организма сера выделяется с мочой в виде солей серной кислоты и частично с калом и жиропотом (у овец).

Хлор — важнейший анион в составе жидкостей организма. Постоянно присутствует в виде соединений с натрием и марганцем и участвует в разнообразных физиологических и биохимических реакциях. Хлор в составе хлористо-водородной (соляной) кислоты обеспечивает кислую реакцию желудочного сока. Ионы хлора обладают осмотической активностью и содействуют поддержанию осмотического давления в жидкостях организма. Анионы хлора — непременные участники процессов возбуждения в ЦНС.

Железо — широко распространенный в живой природе элемент. Достаточно высокое содержание в организме животных дает основание отнести его к разряду макроэлементов. Однако если исключить железо, находящееся в геминовой форме, то его концентрация в тканях окажется меньше, чем такого типичного микроэлемента, как цинк. Геминовое железо входит в состав гемоглобина, миоглобина и гемосодержащих ферментов — цитохромов, цитохромоксидазы, каталазы и пероксидазы. Негеминовое железо составляют трансферрин, ферритин, гемосидерин и некоторые протеинаты железа (феррофлавопротеиды).

Железосодержащим молекулам присущи следующие основные функции: транспорт электронов (цитохромы, железосеропротеиды); транспорт и депонирование кислорода (гемоглобин, миоглобин, эритрокруорин, гемэретрин); формирование активных центров окислительно-восстановительных ферментов (оксидазы, гидроксилазы и др.); транспорт и депонирование железа (трансферрин, гемосидерин, ферритин, сидерхромы). Железо поступает в организм животного с кормом. При составлении рационов следует учитывать, что излишний кальций конкурирует с железом за всасывание, уменьшение кислотности желудочного сока снижает усвояемость железа, для полноценного усвоения

железа необходимо адекватное содержание витаминов группы В (рибофлавина и пиридоксина). Дефицит витамина А нарушает процесс всасывания, белки животного происхождения усиливают усвоение железа, а белки сои уменьшают. После всасывания железо накапливается в печени, селезенке и слизистой оболочке кишечника в виде ферритина.

Основной признак дефицита железа — нарушение образования эритроцитов и, как следствие, микроцитарная гипохромная анемия. Недостаточность железа может проявляться в повышенной хрупкости костей, ломкости когтей, нарушении работы сердца и др. Минеральная подкормка в виде сернокислого железа крайне необходима для полноценного развития поросят-сосунов, реже телят до 2...3 мес, поскольку в этот период часто возникает анемия как следствие железодефицитных состояний, возникающих при кормлении молоком.

11.6.2. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

Микроэлементы содержатся в организме человека и животных в очень малых количествах — в пределах $10^{-3}...10^{-12}$ %. Из 92 встречающихся в природе элементов 81 обнаружен в организме человека и животных. При этом 15 из них (железо, йод, медь, цинк, кобальт, хром, молибден, никель, ванадий, селен, марганец, мышьяк, фтор, кремний, литий) признаны эссенциальными, т.е. жизненно необходимыми. Проблема участия микроэлементов в метаболических реакциях подробно рассматривается в связи с анализом этиологии и патогенеза специфических заболеваний — *микроэлементозов*, которые обусловлены либо недостаточным поступлением в организм тех или иных микроэлементов (эндемический зоб, железодефицитная анемия и т. п.), либо отравлениями, вызванными слишком высоким содержанием их в окружающей среде.

Выявлены различные «биогеохимические провинции», характеризующиеся пониженным или повышенным содержанием таких элементов, как барий, бор, йод, кобальт, медь, молибден, никель и др. Совершенно естественно, что это исключительно важно для эпизоотологии, ветеринарной медицины в ходе целенаправленных мероприятий по коррекции пищевых рационов, минеральных подкормок, призванных обеспечить здоровье и оптимальное развитие сельскохозяйственных животных. Вместе с этим весьма существенна роль для оценки содержания микроэлементов в окружающей среде техногенная деятельность человека. Микроэлементное загрязнение окружающей среды представляет наибольшую опасность для индустриально развитых стран, поскольку известно, что по соседству со многими промышленными предприятиями образуются постоянно расширяющиеся биогеохими-

ческие провинции с повышенным содержанием в биосфере свинца, мышьяка, фтора, ртути, кадмия, марганца, никеля и других элементов. Возможна и трансгрессия микроэлементных загрязнителей воздушными и водными потоками, причем перенос может быть эпизодическим, как следствие природных или техногенных катастроф, или систематическим, как результат постоянно действующего производства.

Всасывание микроэлементов начинается в ротовой полости, более интенсивно происходит в желудке, но более всего в тонкой кишке. Условно микроэлементы можно разделить на три группы:

катионные элементы (цинк, железо, марганец и медь) — всасываются с различной интенсивностью, причем гомеостатический контроль осуществляется печенью и желудочно-кишечным трактом;

анионные элементы (хром, селен, молибден, йод) — эффективно реабсорбируются желудком и выделяются из организма в основном почками;

элементы в составе органических комплексов — метаболизм их затруднен.

На поглощение микроэлементов в кишечнике и на их транспорт оказывают определенное влияние железы внутренней секреции, специфические системные резервы микроэлементов, генетические особенности (врожденные нарушения метаболизма) и особенности пищевого режима. Предварительный гидролиз белков в кислой среде желудка способствует освобождению микроэлементов от пищевых компонентов, причем такие металлы, как марганец, цинк, медь, хром, представлены их хлористыми солями. Кислая среда желудка способствует образованию двухвалентных ионов железа и марганца — это наиболее благоприятная форма для их всасывания в кишечнике, а вырабатывающиеся в процессе желудочного пищеварения глютадион и цистеин содействуют восстановлению этих металлов. При нейтрализации химуса в двенадцатиперстной кишке происходит осаждение нерастворимых гидроксидов металлов, карбонатов и фосфатов. Освобождающиеся в процессе пищеварения аминокислоты и другие макромолекулы образуют растворимые комплексы с металлами и облегчают абсорбцию микроэлементов, причем L-формы в соединении с металлом всасываются легче, чем их D-изомеры. Орто- и полифосфаты оказывают синергическое действие на всасывание магния и кальция и образуют нерастворимые соли с цинком, медью и железом при pH 7,8...8 содержимого кишечника и ухудшают их абсорбцию. Казеин коровьего молока связывает 24 % железа, 44 — меди, 84 — цинка и 67 % марганца.

Содержащееся во всех злаках, многих бобовых растениях, орехах и некоторых фруктах фосфорсодежащее соединение — фитат — может образовывать комплексы с кальцием, магнием, медью, цинком, никелем, железом и уменьшать их потребление организмом.

Поступление микроэлементов из белков овощей может снижаться за счет соединения с некрахмальными полисахаридами целлюлозой, гемицеллюлозой и пектином.

Кобальт входит в состав витамина B_{12}, который является коферментом (в форме метилкобаламина и 5'-дезоксиаденозилкобаламина) в различных метаболических реакциях: метилировании гомоцистеина с образованием метионина и изомеризации метилмалоновой кислоты в янтарную. Витамин B_{12} участвует в синтезе целого ряда жизненно важных и физиологически активных веществ в организме. Кобальт всасывается в кишечнике, причем его растворимые соли всасываются в ионном виде, а витамин B_{12} и его аналоги — после связывания с гастромукопротеином («внутренним фактором Кастла»). Витамин B_{12} у моногастричных животных может синтезироваться в толстом отделе кишечника. Организм жвачных не способен усваивать витамин B_{12}, который синтезирует микрофлора слепой и толстой кишок. В основном витамин B_{12}-подобные соединения синтезируются микрофлорой рубца, причем синтез его биологически активной формы происходит с низкой эффективностью. Таким образом, жвачные очень неэффективно используют кобальт как при синтезе витамина B_{12}, так и в процессе его усвоения организмом. Причем особенность их энергетического метаболизма заключается в том, что они испытывают повышенную потребность в витамине B_{12}, поскольку в метаболизме летучих жирных кислот принимает участие метилмалонил-КоА-мутаза и в условиях дефицита витамина B_{12} происходит накопление пропионовой кислоты с последующим развитием кетоза.

Кобальт увеличивает содержание ретикулоцитов и ускоряет созревание эритроцитов. Один из возможных механизмов стимуляции эритропоэза — это влияние кобальта на образование эритропоэтинов, связанное с тем, что он, блокируя SH-группы оксиредуктаз, приводит к кислородному голоданию клеток костного мозга, что, в свою очередь, побуждает их к усиленной деятельности. Вполне очевидно, что такой терапевтический эффект оправдан лишь в случае пониженного содержания в крови эритропоэтина, вырабатываемого почками. Органические соединения кобальта обладают гипотензивным и коронарорасширяющим действием. Лекарственные препараты, содержащие кобальт, способствуют усвоению железа и оказывают благоприятное влияние на иммунологическую реактивность организма.

При анализе техногенной обстановки региона следует учитывать, что кобальт относится к промышленным ядам. Пыль, содержащая кобальт, вольфрам и титан, более токсична, чем пыль из каждого этого металла. Морфологические изменения при кобальтовой интоксикации проявляются в виде резкой гипертрофии кардиомиоцитов с явлениями вакуолизации и диффузных разрастаний соединительной ткани. Вместе с этим обнаруживаются мелкокапельная жировая дистрофия и мелкие очаговые скопления лим-

фоцитов в эпикарде. В целом кобальтовое отравление приводит к образованию очаговых некрозов в миокарде, полицитемии, потере аппетита, нарушению роста. На фоне этого резко возрастает уровень кобальта в волосяном покрове.

Медь — один из важнейших незаменимых микроэлементов, необходимых для жизнедеятельности животных. В организме медь находится в мышцах, костях и печени. В крови медь содержится в эритроцитах и лейкоцитах (входит в структуру супероксиддисмутазы), а также в составе важнейшего медьсодержащего белка *церулоплазмина*. В основном всасывание меди происходит в желудке и тонкой кишке, слизистая которых содержит металлотионеин (транспортный белок, облегчающий транспорт микроэлемента через эпителиальную стенку). В крови медь связывается с белком транскупреином и альбумином, а также в меньшей степени с аминокислотами. Ключевую роль в обмене меди играет печень. Медь включается в состав церулоплазмина, который наряду со своей функцией оксидазы выполняет и роль транспортного белка, переносящего медь на тканевые ферменты, и в первую очередь на цитохромоксидазу. Медь необходима для процесса кроветворения, так как она катализирует включение железа в структуру гема и способствует созреванию эритроцитов на ранних стадиях эритропоэза — это ее основная функция. Вместе с этим она участвует в процессах остеогенеза, обеспечивая функционирование остеобластов. Медьдефицитные состояния сопровождаются нарушением синтеза эластина и коллагена. Медь участвует в кератинизации и пигментации кожи. Доказано участие меди в функционировании ряда ферментов: цитохромоксидазы, тирозиназы, уриназы, галактозилоксидазы, ксантиноксидазы и др. Медьсодержащие ферменты играют важную роль в окислительно-восстановительных реакциях, катализируя отдельные этапы тканевого дыхания. Ионы Cu^{2+} служат специфичными активаторами ряда ферментов — тирозинйодиназы, сульфидоксидазы, а также способствуют поддержанию активности в крови малоустойчивых гипофизарных гормонов. Медь играет определенную роль в процессах передачи нервного импульса, при ее дефиците повышается связывание гамма-аминомасляной кислоты М-холинорецепторами и снижается функция опиатных рецепторов. Установлено, что содержание меди в организме оказывает влияние на уровень нейропептидов. Снижение содержания меди уменьшает продукцию энкефалинов. При недостаточности меди нарушается процесс миелинизации головного и спинного мозга. Медь обладает выраженным противовоспалительным действием, смягчает проявление аутоиммунных заболеваний, усиливает действие простагландина PGI_2.

При избытке меди возможно отравление, сопровождающееся снижением активности и биосинтеза некоторых ферментов: угнетение мембранной АТФ-азы, ингибирование ферментов и кофак-

торов, содержащих сульфгидрильные группы, подавление цитохромоксидазы, т. е. нарушение углеводного обмена и тканевого дыхания. Хроническое отравление животных медью приводит к некрозу клеток печени, метгемоглобинемии, гемолизу эритроцитов, гипербилирубинемии.

Ц и н к обнаружен во всех органах и тканях, но наибольшее его количество находится в скелетных мышцах. Основным путем поступления цинка в организм является всасывание в тонкой кишке при посредничестве транспортного белка металлотионеина. На абсорбцию цинка из кишечника большое влияние оказывает наличие фитатов, а также наличие других элементов (кадмия, меди и кальция), с которыми он вступает в конкурентные взаимоотношения. Транспорт некоторого количества цинка возможен также и при участии кальцийсвязывающего белка.

Наиболее значимая функция цинка заключается в том, что он, входя в состав карбоангидразы, участвует в дыхательной деятельности организма — удалении CO_2. Цинк необходим для нормального роста шерсти, когтей и поддержания здорового состояния кожи. Более 10 цинксодержащих ферментов относятся к подклассу фосфотрансфераз — это тимидинкиназа, нуклеотидилтрансферазы (РНК и ДНК-полимеразы) и др. Цинку принадлежит особая роль в синтезе белка и нуклеиновых кислот, он необходим для стабилизации структуры ДНК, РНК и рибосом. Цинк способствует заживлению ран и поддержанию активного состояния иммунной системы. Являясь важной частью ряда физиологически активных веществ, он обусловливает активность инсулина, адреналина, фолликулина, тестостерона и пролина. Цинк входит в состав тиреотропного гормона гипофиза.

Дефицит цинка приводит к развитию рахита и остеопороза, так как он, усиливая действие витамина D, способствует лучшему усвоению кальция и его включению в состав кости. Недостаток цинка может отразиться на воспроизводительной функции: снижается количество и активность сперматозоидов, подавляется секреция прогестерона. У племенных быков введение солей цинка способствует повышению количества спермы. У кур минеральные подкормки, содержащие цинк, повышают яйценоскость — увеличивается количество яиц и улучшается их качество (увеличивается масса желтка), а у цыплят из этих яиц повышается прирост массы тела. При стрессе отмечается снижение содержания цинка в плазме крови, а также перераспределение его между органами и тканями. Эти изменения инициируются особым термолабильным фактором, идентичным интерлейкину-1. Снижение уровня цинка в крови вызывают продукты распада тканей, образующиеся в стрессовых состояниях; связываясь с цинком, они могут усилить его выведение с мочой. Увеличение выделения в кровь кортикостероидов вызывает поступление цинка в ткани.

30 — 3389

Введение цинксодержащей подкормки в рацион положительно сказывается на продуктивности и воспроизводительной функции нетелей и коров-первотелок: повышается количество эритроцитов и концентрация гемоглобина в крови, увеличивается удой и жирность молока.

Марганец — наибольшая его концентрация отмечается в печени, скелете, почках, поджелудочной железе. Марганец в виде двухвалентного катиона всасывается на всем протяжении тонкой кишки. В крови воротной вены бо́льшая часть марганца связывается с α_2-макроглобулинами и задерживается в печени. В гепатоцитах содержится как белковосвязанный, так и свободный марганец. Попав в клетки, марганец включается в основном в состав митохондрий и влияет на течение окислительно-восстановительных процессов. В составе ферментов пируваткарбоксилазы и оксалатдекарбоксилазы он влияет на карбоксилирование пировиноградной и щавелевой кислот в цикле Кребса. Марганец служит специфическим активатором аргиназы — фермента, расщепляющего аргинин с образованием мочевины.

При дефиците марганца у животных замедляется рост скелета, укорачиваются трубчатые кости, деформируются суставы, развивается «марганцевый рахит». Марганец активирует синтез кислых мукополисахаридов в основном веществе костной и хрящевой ткани. У крупного рогатого скота в регионах с дефицитом марганца наблюдается целый ряд скелетных аномалий и нарушение воспроизводительной функции, что тесно связано с нарушением гликозоаминогликанов. Это приводит к нарушению полового поведения, снижению оплодотворяемости, повышению частоты выкидышей и мертворождений, удлинению сроков стельности и сокращению продолжительности жизни. Влияние марганца на процессы кроветворения, очевидно, связано с повышением активности окислительных процессов, причем оно наиболее выражено в его сочетании с железом, кобальтом и медью. Марганец способен ускорять процесс транскрипции, активируя РНК-полимеразу, причем замена Mg^{2+} на Mn^{2+} снижает избирательность тРНК-нуклеотидилтрансферазы.

Избыточное поступление марганца в условиях антропогенного воздействия на окружающую среду (добыча и использование марганецсодержащих руд в металлургии и других технологических процессах) вызывает серьезные отравления в результате накопления его в организме. Интоксикация марганцем приводит к стойкому снижению способности к воспроизводству у животных и нарушению образования гемоглобина, что может быть связано с конкуренцией между железом и марганцем в процессе всасывания в кишечнике. Применение в качестве минеральной подкормки кремнеземистого мергеля, обладающего свойствами обменного катионита, позволяет не только нормализовать микроэлементный баланс организма лактирующих коров, но и снизить содержание марганца в молоке.

Й о д относят к истинным биомикроэлементам. В организме взрослого человека присутствует около 20...30 мг йода, в том числе в органе-концентраторе — щитовидной железе — около 10 мг, а в крови — (0,67 ± 0,28) мкмоль/л. Из крови йод проникает в различные органы и ткани и частично депонируется в липидах. Кроме щитовидной железы йод накапливается в почках и слюнных железах, участвующих в процессах выведения его из организма. Повышенные концентрации этого микроэлемента обнаруживаются в яичниках, гипофизе и желчи. В крови йод присутствует как в органической, так и в неорганической форме. Содержание органических йодидов обусловлено количеством вырабатываемых щитовидной железой тиреоидных гормонов — *трийодтиронина* и *тироксина*. Уровень йода в коровьем молоке колеблется в пределах 72...136, а в женском — 40...80 мкг/л. В молозиве концентрация йода в 3...4 раза выше, чем в молоке. У жвачных в молоке присутствуют только неорганические соединения йода, а в молоке крыс, кроликов, собак обнаружен йодсвязывающий белок. Содержание йода в молоке в значительной степени зависит от поступления этого микроэлемента с пищей.

В пище и воде йод присутствует в виде йодидов, которые всасываются на протяжении всего пищеварительного тракта. Йодированные аминокислоты, в том числе и йодтиронины, также хорошо усваиваются, но медленнее, чем йодиды. Прочие соединения йода всасываются только в форме йодидов. У жвачных животных в основном йод всасывается в рубце. Йодид-ионы легко проникают через клеточные мембраны, в связи с чем общий неорганический пул йода в организме включает йодиды, присутствующие во внеклеточном пространстве и эритроцитах, а также в щитовидной и слюнных железах и слизистой оболочке желудка.

Йодиды непрерывно покидают метаболический пул в результате деятельности щитовидной железы, обеспечивающей синтез и выведение в кровь тиреоидных гормонов. Функциональная эффективность щитовидной железы, масса которой составляет всего 0,28 % общей массы тела животного, обусловлена густой сетью внутрижелезистых кровеносных сосудов и совершенством механизма улавливания йода — своеобразного «йодного насоса». Йодный насос является активным транспортным механизмом, сопряженным с Na^+, K^+ — АТФазой, и регулируется тиреотропным гормоном. Подробнее о синтезе йодтиронинов (тироксина и трийодтиронина) — гормонов щитовидной железы изложено в разделе «Физиология эндокринной системы».

Йодная недостаточность (гипойодоз) проявляется в эндемическом увеличении щитовидной железы. Гипофункция щитовидной железы приводит к замедлению обменных и в первую очередь окислительных процессов, снижению основного обмена и температуры тела. Гипотериоз компенсируется разрастанием эпителия щитовидной железы (эндемический зоб) и при эффективности

компенсаторных механизмов не сопровождается нарушением метаболических процессов. На возникновение эндемического зоба особо влияют геохимические факторы, причем не только дефицит йода, но и избыток или дефицит таких микроэлементов, как кобальт, марганец, кальций и стронций. Кобальт, например, усиливает один из механизмов, компенсирующих недостаточность йода, — синтетическую активность щитовидной железы. Щитовидная железа обладает способностью накапливать не только йод, но и другие элементы — ртуть, мышьяк, сурьму, которые неблагоприятно влияют на ее состояние и могут вызывать образование зоба даже на фоне противозобной профилактики.

Фтор представляет собой условно эссенциальный микроэлемент. При его дефиците у животных наблюдают задержку роста, снижение плодовитости и продолжительности жизни. Практически весь фтор в организме входит в состав твердых тканей (кости, зубы) в виде апатита — фосфата кальция. Фтор обладает высоким сродством к белку матрикса эмали и, включаясь в эмаль зубного зачатка еще до начала его минерализации, может способствовать формированию центров кристаллизации апатита. Фтор входит в состав спермы.

Всасывание фтора происходит в желудке и тонкой кишке в форме фторид-иона, причем его растворимые соединения усваиваются почти полностью; из костной муки извлекается около 50 % этого элемента. Алюминий, как попавший с поверхности кухонной утвари, так и входящий в состав антацидных (снижающих кислотность желудочного сока) лекарственных препаратов, связывает фтор, поступающий из пищи, и существенно снижает его усвоение. Нормализация содержания фтора в организме животного обеспечивает снижение заболеваемости кариесом и остеопорозом. Флюороз развивается при избыточном поступлении фтора в организм и проявляется в нарушении обмена веществ, деформации костей и замедлении роста. Это может быть связано с ингибирующим влиянием фтора на активность ряда таких ферментов, как эстеразы, энолазы и сукцинатдегидрогеназы.

Селен — незаменимое биологически активное вещество, обладающее антиоксидантным действием. Селен повышает способность сетчатки глаза воспринимать световое излучение, влияет на многие ферментативные реакции, предотвращает развитие мышечной дистрофии, миокардита, анемии и инфантилизма, стимулирует образование ЛЖК за счет увеличения количества уксусной и пропионовой кислот.

В некоторой степени он может восполнять недостаток токоферола, входит в состав определенных аминокислот, участвует в белоксинтетических процессах, в фосфорилировании, аэробном

окислении, регулируя скорость окислительно-восстановительных реакций. Особое значение приобретают соединения селена как лекарственные и профилактические средства, обеспечивающие поддержание нормальной активности антиоксидантной защитной системы организма, что важно в условиях стресса, и способные регулировать свободнорадикальные процессы и влиять таким образом как на окислительный метаболизм, так и на иммунные реакции.

Необходимо использовать в практической деятельности селенсодержащие соединения халькогенопиранового ряда (селенопиран), а не остротоксичные неорганические его соли. Селенопиран в острой стрессорной ситуации (отъем молодняка от матерей и др.) снижает степень его отрицательного воздействия на прирост живой массы ягнят и концентрацию IgM; стимулирует рост и развитие цыплят яйценоских пород, повышает яйценоскость кур-несушек, инкубацию яиц и выводимость цыплят.

Стронций — микроэлемент, сопутствующий кальцию: включается совместно с ним в состав костной ткани. Дефицит стронция приводит к развитию кариеса, а его избыток — к «стронциевому рахиту».

11.6.3. РЕГУЛЯЦИЯ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА

Минеральный состав организма — одна из жестко контролируемых констант, что напрямую связано со способностью депонировать многие вещества и деятельностью выделительных органов, способных увеличивать или уменьшать содержание тех или иных элементов. К органам, депонирующим минеральные вещества, относятся костная ткань, кожа, печень, селезенка и др. Гипоталамус — сновной отдел головного мозга, ответственный за регуляцию минерального обмена. Специализированные осморецепторные и даже ионорецепторные нервные клетки при развитии изменений в минеральном составе крови или спинномозговой жидкости включают соответствующие рефлекторные механизмы, направленные на стабилизацию состава внутренней среды организма (рис. 11.3). При этом основную роль играют гормоны коры надпочечника — минералкортикоиды и гипоталамуса — вазопрессин и его аналоги. На содержание минеральных веществ оказывает существенное влияние функциональное состояние организма, пол, возраст, сезон года, климат и регион обитания. В период лактации у коров понижается концентрация кальция, фосфора, магния, а повышается — железа и марганца. В последний период стельности снижается содержание кальция, фосфора, магния, железа и марганца. Сезонные колебания минерального со-

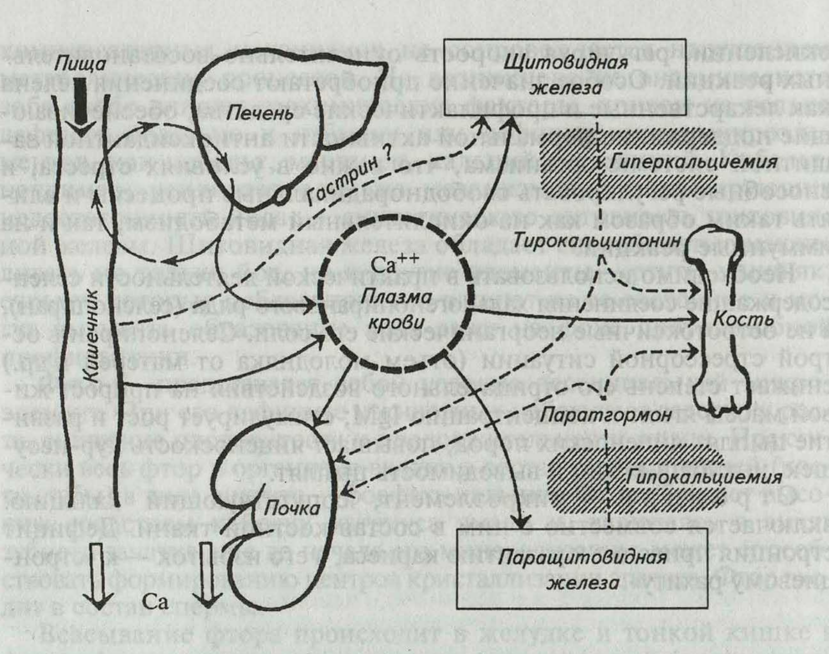


Рис. 11.3. Схема регуляции баланса кальция

става у коров проявляются более высоким уровнем концентрации кальция, фосфора, магния, железа и меди осенью, а более низким — зимой и весной.

Токсичные микроэлементы. Известно, что для поддержания высокой воспроизводительной способности у маточного поголовья и продуктивности сельскохозяйственных животных необходимо обеспечивать организм биологически активными веществами, которые должны поступать в оптимальных количествах. Избыточное поступление микроэлементов с кормом или минеральными добавками может принести не пользу, а вред. При избытке в рационе меди поражается печень; железа — слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта и почки, снижается продуктивность; кобальта — угнетается выработка витамина B_{12}; фтора — возникает хромота, образуются наросты на костной ткани голени и ребер, разрушаются зубы; йода — ослабляется синтез гормонов щитовидной железы; марганца — тормозятся процессы метаболизма; молибдена — прогрессируют исхудание, сильный понос, анемия, учащается пульс, наблюдаются слабость и неподвижность, изменяется окраска волосяного покрова (темные волосы становятся серыми, а красные — ржаво-оранжевыми), опухает вульва; цинка — замедляется рост организма.

Особую опасность для организма животных представляют токсичные металлы — ртуть, свинец, кадмий, алюминий и др. Ртутная интоксикация обусловлена высоким сродством этого элемента к SH-группам, в связи с чем снижается активность многих ферментов, нарушаются проницаемость клеточных мембран и мембранный транспорт. При отравлении соединениями свинца часть его обнаруживается в скелете, а часть связывается с кровью и растворена во внеклеточной и внутриклеточной жидкости. Более 90 % свинца в крови связывается в основном гемоглобином эритроцитов, а также трансферрином в тех же участках, которые связывают железо. В клетках свинец вызывает повреждение органелл — митохондрий, мембран эндоплазматического ретикулума и рибосом. Соединение свинца с белками происходит в первую очередь за счет свободных SH-групп. При свинцовом отравлении поражаются органы кроветворения, возникает анемия, связанная с нарушением синтеза глобина и гема. При свинцовом токсикозе наряду с нарушением функции эритроцитов происходит угнетение ряда ферментов — цитохромоксидазы, Na^+, K^+ — АТФазы, повышается хрупкость эритроцитарной мембраны.

Витамин D, индуцируя синтез кальцийсвязывающих белков, стимулирует и всасывание свинца, а свинцовый токсикоз угнетает синтез метаболитов витамина D и нарушает транспорт кальция через слизистую кишечника. Повышенное содержание кальция и железа в пищеварительном тракте ограничивает всасывание свинца в связи с конкуренцией за общие акцепторные участки на слизистой оболочке. Другим физиологическим антагонистом свинца является цинк, который ослабляет его токсическое действие и понижает его содержание в тканях животного организма.

Кадмий — продукт радиоактивного распада; накапливаясь в организме животных, осуществляет токсическое действие как антиметаболит ряда химических элементов. Установлено его влияние на белковый и нуклеиновый обмен. Обнаружено, что хроническая интоксикация кадмием приводит к снижению массы тела, уменьшению потребления пищи, анемии, артериальной гипертензии, протеинурии, ухудшению минерализации костей, некрозу яичек, увеличению неонатальной смертности и появлению молодняка с врожденными уродствами. Кадмий оказывает выраженное действие на обмен ряда микроэлементов, и в первую очередь цинка, меди, железа и селена. Целый ряд токсических явлений, вызываемых действием кадмия, такие, как гипертония, поражение кожных покровов, семенников, яичников, нервных ганглиев, можно предупредить введением в рацион цинка.

В некоторых регионах России содержание в кормах токсических элементов значительно превышает фоновое значение, характерное для экологически безопасных районов. Так, в техногенных и антропогенных зонах содержание ртути превышает предельно допустимые уровни в 24 раза, никеля и свинца — в 2 раза, кадмия — в 3,8, хро-

ма — в 10,7, а мышьяка — в 4 раза. В этих регионах при высоком содержании тяжелых металлов в кормах у животных отмечено снижение переваримости корма, уменьшение прироста живой массы тела и повышение затрат корма. У откармливаемого крупного рогатого скота установлена избирательная способность органов аккумулировать тяжелые металлы: кадмий и никель накапливаются в основном в мышцах, свинец и мышьяк — в волосяном покрове. Применение в качестве энтеросорбента (вещества, связывающего в кишечнике вредные вещества) цеолита позволяет существенно снизить включение тяжелых металлов в органы и ткани откармливаемых животных и получить экологически безопасную мясную продукцию.

11.7. ВИТАМИНЫ

Витамины — низкомолекулярные вещества, необходимые для поддержания нормальной жизнедеятельности организма и выполняющие роль катализаторов в реакциях обмена веществ. Некоторые витамины являются составной частью активных групп ферментов, образующихся в организме и обеспечивающих процессы метаболизма. Основными источниками для удовлетворения потребности организма животных в витаминах служат корма. При однообразном кормлении с избыточным содержанием в рационах концентратов организм не получает необходимых витаминов, что приводит к развитию гиповитаминозов и, как крайняя форма, авитаминозов. Основным природным источником, который обеспечивает организм животного витаминами, являются растения и некоторые продукты животного происхождения. Гиповитаминозы могут развиваться и при полноценном питании в тех случаях, когда нарушается процесс всасывания в результате неспособности желудочно-кишечного тракта к абсорбции витаминов, усиленного их разрушения или интенсивного выведения из организма, прекращения их синтеза или превращения из провитамина в витамин.

Потребность в витаминах резко возрастает при беременности, лактации, а также при патологических состояниях организма (лихорадке, интоксикации и др.). Недостаток витаминов приводит к нарушению очень многих функций и резкому падению продуктивности, подавлению воспроизводительной функции, а также уменьшению их содержания в продуктах — молоке, яйцах. При сбалансированном рационе в пастбищный период в организме животных накапливаются некоторые витамины (А, частично D и комплекса В), которые расходуются в период стойлового содержания. Для обеспечения воспроизводства, высокой продуктивности необходимо постоянное восполнение запасов витаминов.

Витамины подразделяют на две группы: водорастворимые (В, С, Р) и жирорастворимые (А, D, Е, К). Разработаны водорастворимые аналоги витаминов А и D_3.

11.7.1. ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

Витамины группы А (ретинол, ретиналь и ретиноевая кислота). Известно, что при недостатке витамина А снижается общая физиологическая сопротивляемость организма инфекциям, задерживается рост, нарушается секреторная деятельность желез желудка и кишечника, понижается антимикробная активность эпителия верхних дыхательных путей, возникают дегенеративные изменения в клеточных структурах центральной и периферической нервной систем. Витамину А принадлежит ведущая роль в процессах фоторецепции (образование зрительных пигментов), в поддержании нормального функционирования желез внутренней секреции (щитовидной, половых, надпочечников). Он принимает участие в образовании и развитии костной ткани, формировании структуры биомембран клеток и в процессах пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток.

Наиболее ранние симптомы А-авитаминоза — ксерофтальмия (помутнение и ороговение роговицы глаза) и кератомаляция (размягчение роговицы), позднее происходит нарушение координации движений и развитие параличей, причиной которых может быть повышение давления спинномозговой жидкости. Недостаток витамина А угнетает функциональную активность иммунной системы: уменьшаются размеры тимуса, селезенки, фабрициевой сумки и лимфатических узлов. Витамин А может проявлять свое действие, изменяя продукцию интерлейкина-2 и, как следствие, подавлять активность Т-хелперов и естественных киллеров. Витамин А положительно влияет на гуморальный иммунитет и нормализует антителообразование, включаясь в гамма-глобулиновую фракцию и специфические антитела.

При отсутствии или недостатке витамина А в рационе птицы возникает задержка роста молодняка, снижается оплодотворяемость и выводимость яиц, а вылупившийся из таких яиц молодняк подвержен инфекционным заболеваниям. Большое значение имеет витамин А для регулирования полового цикла, поддержания функционального состояния эндометрия и сократительной деятельности матки. При недостатке его в рационах стельных коров, супоросных свиноматок и суягных овец родившийся молодняк оказывается слабым и легко подвергается инфекционным заболеваниям. В организме животных витамин А образуется из провитамина А, называемого каротином; из одной молекулы β-каротина можно получить две молекулы витамина А. Главным местом превращения каротина в витамин А является стенка кишечника. Много каротина находится в зеленом сене, моркови, доброкачественном силосе, травяной муке.

Витамины группы D (эргокальциферол — D_2, холекальциферол — D_3) в организме животного подвергаются биохимическим преобразованиям. Ультрафиолетовое излучение способствует

превращению эргостеринов в эргокальциферол и холекальциферол. В печени витамин D_3 преобразуется сначала в 25-оксивитамин D_3, а затем в почках в 1,2-дигидрохолекальциферол — чрезвычайно активный стероидный гормон. Под его влиянием в кишечнике усиливается всасывание кальция и фосфатов, в костной ткани активируются остеокласты и повышается способность к резорбции кости и мобилизации кальция, а в почечных канальцах стимулируется реабсорбция кальция и фосфатов.

Основное физиологическое действие витамина D заключается в регуляции энергетического и минерального обменов. Он необходим для баланса обмена фосфора и кальция, способствует отложению этих элементов в костях животных и скорлупе яиц, повышает устойчивость организма к инфекционным заболеваниям, улучшает общий обмен веществ. При его недостатке у молодых животных замедляется рост, развиваются рахит и общая слабость, а у взрослых — остеомаляция, или остеопороз, атония мышц, тетанические судороги. У коров, свиноматок и овец в результате недостатка витамина D в рационе развиваются яловость и послеродовые осложнения. У птиц недостаток этого витамина приводит к рахиту, искривлению грудной кости, хрупкости костяка, истончению скорлупы, выводимость цыплят снижается.

Источниками витамина D служат жир, печень морских рыб и млекопитающих, молоко, сливочное масло, яйца. Эффективность витамина D повышается при одновременном введении в рацион препаратов фосфора и кальция.

Зимой при стойловом содержании животные очень страдают D-гиповитаминозом, так как синтез витамина D_3 в организме замедляется из-за недостаточности ультрафиолетового излучения. Летом в пастбищный период световой день длинный, животные находятся под воздействием солнечного излучения, т. е. создаются оптимальные условия для синтеза витамина D_3, играющего особую роль в фосфорно-кальциевом обмене. В летний период содержание неорганического фосфата и кальция в сыворотке крови коров возрастает на 30 %. Особенно эти сезонные колебания значимы для молодняка, так как лишь весной содержание фосфатов и кальция у них достигает уровня, соответствующего физиологической норме. Одновременно с активацией процессов поглощения фосфора и кальция в кишечнике в организме животных существенно меняются процессы обмена фосфорных соединений — активируется щелочная фосфатаза, увеличивается уровень АТФ и креатинфосфата, возрастает интенсивность реакций окислительного фосфорилирования.

Витамины группы Е (α-, β-, γ-токоферолы) присутствуют во многих растительных продуктах, в масле пшеничных зародышей, кукурузном, соевом и других растительных маслах. В высоких концентрациях они содержатся в молоке, яйцах и зеленых овощах. Витамин Е оказывает существенное влияние на поддер-

жание репродуктивной функции: участвует в регулировании сперматогенеза, способствует развитию зародыша, предупреждает нарушение функций органов размножения. При его дефиците происходят дегенеративные изменения спермиев, скелетных мышц, кардиомиоцитов, перерождаются эпителиальные клетки семенных канальцев, атрофируются зародышевые клетки, повышается проницаемость и ломкость капилляров, возникают дегенеративные изменения в нервных клетках.

Витамин Е, являясь активным естественным антиоксидантом, предупреждает окисление жиров и снижает перекисное окисление липидов, препятствует появлению токсических продуктов. Он участвует в обмене белков, углеводов и липидов, способствуя сохранению и усвоению витамина А и каротина. Присутствие витамина Е необходимо для сохранения целостности липопротеидной мембраны клеток и субклеточных органелл. При недостатке токоферола в организме нарушается целостность клеточных мембран, возрастает активность лизосомальных ферментов и, как следствие, развивается дистрофия скелетных мышц, миокарда, печени, эпителия половых желез, возникают кровотечения и нарушения обмена веществ. Один из признаков дефицита витамина Е — снижение осмотической резистентности эритроцитов. При хроническом Е-авитаминозе развивается мышечная дистрофия: мышцы дряблые, белого цвета. Молодняк животных становится малоподвижным, при ходьбе задыхается, развивается кардиомиодистрофия. У свиней наряду с мышечной дистрофией происходит дегенерация печени. Недостаток его у птицы приводит к уменьшению оплодотворяемости яиц, снижению тонуса мышц и нервной системы, к параличам и расстройству движений. При Е-авитаминозе эмбрионы в яйцах погибают преимущественно на ранних стадиях развития.

Витамин Е оказывает стимулирующее влияние на гуморальный иммунитет. Вместе с этим он способен усиливать митогенез клеток селезенки и стимулировать активность Т-клеток, повышая тем самым клеточный иммунитет. Анемии, вызванные дефицитом витамина Е, свидетельствуют о существенной его роли в синтезе гема. Витамин Е поддерживает на необходимом уровне синтез гонадотропинов, тиреотропного и адренокортикотропного гормонов.

Витамины группы К (филлохинон — K_1, фарнахинон — K_2, викасол — K_3) являются антигеморрагическими факторами — специфическими средствами, повышающими содержание протромбина и других факторов свертывания крови за счет их синтеза в печени. У взрослых животных витамин К синтезируется микроорганизмами желудочно-кишечного тракта, и поэтому они, как правило, не испытывают недостатка в этом витамине. Новорожденные животные, у которых не сформирована симбионтная микрофлора, нуждаются в поступлении витамина К с молозивом и молоком.

При гиповитаминозе К обнаруживаются точечные кровоизлияния во внутренних органах (особенно желудочно-кишечном тракте) и подкожной клетчатке. К-авитаминоз чаще развивается у птицы, у животных его симптомы проявляются значительно реже.

Производные кумаровой кислоты (зоокумарин, брадифакум, дифенацин) как мощные антагонисты витамина К при попадании в организм животного нарушают синтез компонентов системы свертывания крови, что приводит к гибели от кровотечения. На основе этого эффекта были разработаны различные препараты, применяемые для борьбы с грызунами (крысами и мышами). При случайном попадании в организм других животных отравленной приманки наиболее эффективное лечебное действие оказывает викасол.

11.7.2. ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

Витамин С (аскорбиновая кислота) содержится в ягодах шиповника, иглах хвои, капусте, крапиве, ботве корнеплодов, листьях березы, липы, помидорах, черной смородине, хрене, петрушке и других продуктах растительного происхождения. Аскорбиновая кислота синтезируется в организме многих животных и птиц, за исключением человека, морских свинок и рыб.

Аскорбиновая кислота участвует в регулировании окислительно-восстановительных процессов, углеводного обмена, свертываемости крови, проницаемости капилляров, регенерации тканей, образовании гормонов коры надпочечника и ДНК. Витамин С активирует ряд ферментов — аргиназы, аминазы, внутриклеточные протеазы, обеспечивает синтез прокаллогена и коллагена, а также межклеточного вещества хрящей и костной ткани. На клеточном уровне он активирует фермент аденилатциклазу и одновременно подавляет фосфодиэстеразу, за счет чего возрастает число молекул вторичных мессенджеров (внутриклеточных медиаторов) цАМФ и цГМФ и пролонгируется их действие.

Витамин С как важный биологический антиоксидант предупреждает образование токсических перекисей и обеспечивает целостность клеточных структур. Ему принадлежит значительная роль в переносе ионов железа из плазменного белка трансферрина в тканевый белок ферритин, за счет этого в тканях костного мозга и селезенки депонируется железо. Он стимулирует деятельность иммунной системы организма. В тимусе обнаруживается высокая концентрация аскорбиновой кислоты, а при ее дефиците нарушается синтез тимусзависимых факторов и наблюдается иммуноингибирующий эффект.

При гиповитаминозе С первоначально проявляется геморрагический синдром: кровоточивость и хрупкость капилляров (спонтанное или вызванное легким надавливанием разрушение под-

кожных сосудов с образованием кровоподтеков). Геморрагии и язвенно-некротические поражения наблюдаются в ротовой полости на деснах, щеках и языке. Происходит выпадение зубов. В результате кровопотерь в крови снижается уровень гемоглобина и эритроцитов, у животных замедляется рост, снижается устойчивость к инфекционным и другим заболеваниям.

Витамин Р (цитрин) способствует лучшему усвоению и накоплению в организме аскорбиновой кислоты; подавляет активность фермента гиалуронидазы, что снижает проницаемость слизистых оболочек и тканей для различных веществ; укрепляет стенки капилляров и обеспечивает регуляцию транскапиллярной проницаемости. При его дефиците наблюдаются множественные точечные кровоизлияния.

Витамин B_1 (тиамин, антиневритический фактор, аневрин) содержится в зародышах и оболочках семян, бобах, горохе, отрубях, жмыхах, картофеле и зеленых листьях, его много в сухих пивных дрожжах. Витамин B_1 представляет собой простетическую группу ряда сложных ферментов, катализирующих декарбоксилирование кетокислот в тканях (пировиноградной, α-кетоглутаровой). Угнетение транскеталазной реакции при дефиците тиаминпирофосфата вызывает нарушение обмена аминокислот, холестерина, ряда стероидных гормонов. В клетках мозга изменяется углеводный обмен и снижается синтез аминокислот, главным образом глутаминовой и аспарагиновой, что приводит к нарушению процессов детоксикации метаболического аммиака. Все эти нарушения приводят к тяжелой дисфункции нейронов, а недостаток образования АТФ — к снижению мышечной активности, что особенно важно для сердечной мышцы. Недостаток тиамина в кормах чаще сказывается на состоянии птицы, чем свиней, телят и ягнят. У свиней и птицы при гиповитаминозе прекращается рост, исчезает аппетит, развиваются параличи, наблюдаются кровоизлияния в мышце сердца и дряблость печени; у взрослой птицы снижается яйценоскость и оплодотворяемость яиц. При его недостатке у животных развиваются полиневриты, нарушается пищеварение, замедляется развитие фолликулов, возникают судорожные приступы, замедляется темп роста и развития, понижается устойчивость к инфекционным заболеваниям. Потребность организма в витамине B_1 повышается при введении антибиотиков и сульфаниламидов.

Установлено, что витамин B_1 повышает общую физиологическую сопротивляемость животных к заболеваниям, усиливает антимикробные свойства крови, поддерживает тонус регуляторных механизмов нервной и сердечно-сосудистой систем, эндокринных желез, стимулирует эритропоэз и ретикуло-эндотелиальную систему.

Витамин B_2 (рибофлавин) присутствует в дрожжах, молочной сыворотке, яичном белке, мясе, рыбе, печени, горохе, зародышах

и оболочке зерновых культур. Брокколи, зелень корнеплодов, аспарагус, шпинат — полноценные овощные источники витамина. После фосфорилирования рибофлавин превращается в две коферментные формы — флавинадениннуклеотид и флавинмононуклеотид, которые участвуют в реакциях переноса электронов, включены в цепи биологического окисления и тканевого дыхания. Витамин B_2 участвует в регуляции общего обмена, трофике нервной ткани, обеспечивает тонус капилляров, стимулирует желудочную секрецию и эритропоэз, предупреждает поражение роговицы глаза; поддерживает общую резистентность (при его дефиците уменьшается масса тимуса).

При его недостатке белки, некоторые аминокислоты (триптофан и др.) и жир крайне плохо усваиваются организмом. Крайне слабо, особенно у птицы, рибофлавин накапливается в организме. При авитаминозе цыплята перестают расти, а уменьшенное содержание рибофлавина в желтке яйца отрицательно сказывается на развитии эмбрионов и увеличивает их смертность во время инкубации. У свиней при дефиците рибофлавина задерживается рост молодняка и развивается помутнение роговицы и хрусталика; появляются кожные заболевания — алопеция, себорейный чешуйчатый дерматит, кожный зуд; возможно развитие бесплодия, воспаление наружных половых органов и тестикулярная гипоплазия. У жвачных животных микрофлора преджелудков синтезирует B_2, поэтому они не нуждаются в витаминной подкормке.

Витамин B_3 (пантотеновая кислота) широко представлен в растительных и животных тканях (англ. pantoten — отовсюду). Наиболее богаты им печень, яичный желток, арахис, горох, дрожжи, а также зеленые растения и злаки. Пантотеновая кислота входит в состав кофермента А — важного компонента ферментативных реакций в метаболизме углеводов, жиров и белков. Коэнзим А, являясь составной частью ацетилкоэнзима А, занимающего ключевую позицию в цикле трикарбоновых кислот, необходим для синтеза гемоглобина, фосфолипидов, холестерина, кортикостероидов, ацетилхолина и желчных кислот. Пантотеновая кислота стимулирует образование иммуноглобулинов.

Дефицит пантотеновой кислоты у птицы проявляется замедлением роста, нарушением развития оперения и поражением нервной системы в виде массовых параличей. Следует учитывать, что связанная в кормах с белками пантотеновая кислота усваивается цыплятами не полностью, что может служить причиной B_3-авитаминоза. У свиней развиваются дерматит и язвенный колит.

Витамин B_4 (холин) представляет собой азотистое основание — аминоспирт, содержащийся в яйцах, печени, соевых бобах, капусте, арахисе. Его много в зеленых листьях, дрожжах, хлебных злаках, жмыхах, шротах, рыбной и мясной муке. Холин входит в состав ацетилхолина — широко распространенного медиатора нервной системы, он необходим для синтеза большинства липидных

компонентов клеточных мембран, регулирует жировой обмен. Введение холина в рацион увеличивает долю холестерина высокой плотности и соответственно снижает долю холестерина низкой плотности, что обеспечивает нормализацию уровня липидов крови. Холин ускоряет рост животных и улучшает использование корма. При высококалорийных рационах у поросят и птицы потребность в холине повышается.

При недостатке холина нарушаются углеводный и жировой обмены, развивается цирроз печени. Потребность в холине у животных зависит от уровня поступления фолиевой кислоты (витамин B_c) и цианкобаламина (витамина B_{12}), а также метионина.

Витамин B_5 (витамин PP, ниацин, никотинамид и никотиновая кислота, антипеллагрический витамин) в основном содержится в молоке, мясе, яйцах, сыре, бобах, семенах кунжута и подсолнечника, цельном зерне и пивных дрожжах. В организме никотиновая кислота и ее амид превращаются в дегидрогеназы НАД и НАДФ, которые участвуют во многих ферментативных реакциях углеводного и жирового обменов, стимулируют деятельность пищеварительных желез, в частности поджелудочной железы. Предшественником никотинамида является триптофан: у поросят и птицы потребность в витамине PP возрастает при недостатке в рационе этой аминокислоты.

При B_5-гиповитаминозе у свиней нарушается пищеварение, молодняк отстает в росте, снижается плодовитость свиноматок, а поросята рождаются слабыми и нежизнеспособными. У большинства животных недостаток никотиновой кислоты вызывает пеллагру («шершавая кожа»), энтериты, антацидные гастриты, некротические поражения толстой и слепой кишок, снижение общей сопротивляемости организма, нарушение деятельности нервной системы (развиваются парезы, конвульсии, мышечная дрожь, снижается тонус поперечнополосатой мускулатуры). У птиц воспаляется язык, замедляется процесс оперения, шелушится кожа на ногах, около глаз и клюва. При снижении кислотности желудочного сока никотиновая кислота плохо усваивается из корма, а при развитии энтерита нарушается ее всасывание, что усугубляет дефицит этого витамина в организме. У собак и кошек главным клиническим симптомом дефицита витамина B_5 является «черный язык», воспаление с изъязвлением слизистой оболочки ротовой полости и обильным выделением слюны кровянистого цвета. Одновременно развиваются дерматиты — кожа грубеет, шелушится, покрывается трещинами и корками.

Никотиновая кислота повышает свертываемость крови, нормализует гемопоэз, необходима для деятельности щитовидной железы, надпочечников, способствует нормальному функционированию печени и обладает сосудорасширяющим действием.

Витамин B_6 (пиридоксин, адермин) содержится в печени, соевых бобах, бананах, мясе сельскохозяйственных животных и рыбы

(тунца и лосося), грецких орехах, пивных дрожжах и арахисе. После фосфорилирования в организме витамин B_6 входит в состав ферментов, осуществляющих декарбоксилирование и трансаминирование аминокислот, участвует в обмене триптофана и переносе сульфгидрильных групп. При его дефиците нарушаются белковый обмен за счет замедления синтеза ДНК и последующего снижения синтеза РНК (в частности, и-РНК), аминокислотный обмен, превращение углеводов и протеинов в жиры, регуляция резервов гликогена и уровня сахара в крови, функция желудка и печени, метаболические процессы в ЦНС. Витамин B_6 стимулирует кислотообразование и желчеобразование в желудке и печени и синтез протопорфирина на стадии, предшествующей включению железа в состав гемоглобина.

У свиней B_6-авитаминоз приводит к нарушению деятельности нервной системы, судорогам и специфической (микроцитарной гипохромной) анемии. У поросят отмечаются задержка роста, жировая инфильтрация печени, расстройство координации движений и ухудшение зрения. У взрослых птиц нарушается яйценоскость и выводимость потомства. Собаки страдают облысением и дерматитами, вплоть до некроза кончика хвоста. У кошек при недостатке пиридоксина, необходимого для превращения оксалата в глицин, отмечается необратимое поражение почек с отложением кристаллов оксалата кальция в почечных канальцах.

Витамин B_c (фолиевая кислота, фолацин) содержится в зеленых листьях растений (лат. folium — лист), цветной капусте, дрожжах, печени, грибах, хлебных злаках и сое. Ему принадлежит ведущая роль в синтезе пуринов и пиримидинов, а следовательно, и обмене нуклеиновых кислот и белковом синтезе. Фолиевая кислота — липотропный фактор, предупреждающий жировую инфильтрацию печени, удаляя депонированные жиры. Он входит в состав ферментов, обеспечивающих эритропоэз, деление и дифференцировку лейкоцитов. При недостаточности фолиевой кислоты у цыплят, индюшат и поросят отмечается анемия, лейкопения, задержка роста. B_c-гиповитаминоз приводит к быстрому утомлению, слабости, обморокам и депрессии, что связано с нарушением синтеза серотонина — одного из медиаторов ЦНС. Фолиевая кислота участвует в формировании волокнистого коллагенового каркаса костной ткани, и при ее дефиците развивается остеопороз. При назначении фолиевой кислоты необходимо контролировать уровень витамина B_{12}, так как симптомы их сходны и дефицит одного витамина может маскировать дефицит другого.

Витамин Н (биотин, антисеборейный витамин) содержится в печени, почках, дрожжах, молоке, хлебных злаках и овощах, частично синтезируется кишечной микрофлорой. Биотин — это активная форма фермента карбоксилазы, участвует в переносе углекислоты. Он необходим для нормального протекания энергетических процессов, синтеза жирных кислот, антител и пищеварительных фер-

ментов, метаболизма никотиновой кислоты; обладая инсулиноподобной активностью, снижает уровень глюкозы в крови.

Характерным признаком гиповитаминоза биотина служит развитие себореи — дерматита, сопровождающегося выпадением шерсти и обильным выделением сала кожными железами. Недостаток витамина Н (нем. haut — кожа) приводит и к таким проявлениям дерматита, как шелушение. К симптомам биотиновой недостаточности относится бледный гладкий язык, болезненность и слабость мышц, депрессия. Для превращения биотина в активную форму необходим магний, дефицит которого провоцирует развитие Н-гиповитаминоза.

Витамин B_{12} (цианкобаламин) — продукт микробиального синтеза в кишечнике у моногастричных животных и в рубце у жвачных. Попадая в кровь, этот витамин накапливается в печени, почках и селезенке. Особенность его строения обусловлена наличием в молекуле атома кобальта и цианогруппы. За счет своих метильных групп цианкобаламин участвует в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, холина, метионина. Коферментные формы этого витамина обеспечивают метаболизм метионина и янтарной кислоты. В силу того что витамин B_{12} занимает основное место в обменных процессах, особенно при обновлении клеточного состава, вполне обоснованны тяжелые нарушения метаболизма, вызванные его дефицитом. Недостаток цианкобаламина вызывает мегалобластические изменения в костном мозге из-за снижения способности ткани синтезировать ДНК. При его дефиците уменьшается процесс восстановления тиоловых соединений: глютадиона и коэнзима А. Витамин B_{12} обеспечивает образование миелиновой оболочки, и его недостаток приводит к необратимому разрушению нервов.

При B_{12}-авитаминозе поросята плохо растут, заболевают анемией, у них наблюдается огрубление щетины и повышается нервная возбудимость. Гипохромная анемия, развивающаяся у большинства животных, характеризуется возвратом к эмбриональному типу кроветворения (уменьшается содержание гемоглобина и снижается гематокрит), а также признаками желтухи за счет непрямого билирубина. При недостаточном синтезе витамина B_{12} или нарушении его поступления с кормом наступает гиповитаминоз, который у коров и овец приводит к общему исхуданию, анемии, нарушению роста шерсти, нарушению обмена веществ и расстройству пищеварения. Положительный эффект влияния на кроветворение заключается, очевидно, в том, что он способствует превращению фолиевой кислоты в фолиниевую, которая непосредственно стимулирует кроветворение. Для предупреждения B_{12}-гиповитаминоза важное значение имеют кобальтовые подкормки и введение в рацион бобовых растений. Образование этого витамина в кишечнике у животных усиливается под влиянием рибофлавина.

Витамин B_{15} (пангамовая кислота) присутствует в растениях, тканях животных, микроорганизмах (дрожжи). Стимулирует окис-

лительно-восстановительные реакции в организме, служит донором метильных групп в реакциях метилирования (подобно холину), с чем связано липотропное действие, направленное на предупреждение жирового перерождения печени.

Витамин H_1 (парааминобензойная кислота, ПАБК) присутствует в продуктах растительного и животного происхождения, особенно богаты им дрожжи и печень. Является ростовым фактором для многих микроорганизмов, в том числе населяющих кишечник животных и человека, которые синтезируют из нее фолиевую кислоту. ПАБК способствует синтезу пуриновых и пиримидиновых оснований, а следовательно, РНК и ДНК, влияет на обмен биогенных аминов. При отсутствии витамина Н1 задерживается рост и наступает поседение волос. Дефицит ПАБК может быть вызван сульфаниламидными препаратами, антимикробное действие которых обусловлено их структурным сходством, т. е. они исключают ПАБК из синтеза фолиевой кислоты.

Антивитамины конкурируют с витаминами за специфические белки, объединяясь с которыми, витамины формируют молекулу фермента. Комплекс антивитамина с белком не обладает ферментативной активностью. Если концентрация антивитамина оказывается более высокой, то даже при достаточном поступлении с кормом витаминов может развиваться авитаминоз. Поэтому действие антивитамина можно снять только введением в организм превышающей дозы витамина. В целом ряде случаев свойства антивитаминов используются в лечебных целях. Лекарственные препараты, содержащие антивитамин К, назначают для лечения тромбофлебитов и инфаркта миокарда, антиметаболиты фолиевой кислоты (аминоптерин и аметоптерин), обладающие цито- и канцеростатическим действием, — для лечения лейкемии и как иммунодепрессанты при трансплантации органов. Антивитамины К — производные кумаровой кислоты подавляют синтез факторов свертывания крови и, вызывая кровотечения у крыс и мышей, входят в состав средств борьбы с грызунами.

Овидин — яичный белок служит антивитамином для биотина; окситиамин и пиритиамин — для витамина B_1; пантоилтаурин, пантоилпропаноламин, пантоилэтаноламин — для витамина B_3; хлористый тетраэтилхолин — для витамина B_4; дезоксипиридоксин и метоксипиридоксин — для витамина B_6.

Глава 12
ФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Эндокринология (наука о железах внутренней секреции, вырабатываемых ими гормонах и их действии в организме на эффекторные органы) — одна из наиболее интенсивно развивающихся отраслей биологии. Железами внутренней секреции, или эндокринными органами, называют железы или группы клеток, которые способны вырабатывать специфические физиологически активные вещества — гормоны, обеспечивающие регуляцию различных функций организма. Термин «гормон» введен Э. Старлингом в 1905 г., что в переводе с греческого означает «двигаю», «возбуждаю».

Гормон — особое биологически активное вещество, вырабатываемое специализированным эндокринным органом или тканью, поступающее в кровь или лимфу и влияющее на функции организма вне места своего образования в очень малых концентрациях. Гормоны разносятся кровью или циркулирующими жидкостями по всему организму и оказывают влияние на чувствительные к ним органы и ткани, обеспечивают регуляции функций организма как единого целого. Эндокринные железы в отличие от желез внешней секреции не имеют выводных протоков, ведущих на поверхность тела или в пищеварительный канал, в просвет выделительных или половых органов, а выделяют вещества непосредственно в кровь. Кроме того, в систему эндокринных взаимоотношений не входят процессы синтеза, выделения и действия физиологически активных веществ, вырабатываемых при каждом нервном импульсе и обеспечивающих передачу возбуждения с одной нервной клетки на другую или с нервной клетки на определенный эффектор (мышцу, железу и т. п.). Эти медиаторы нервного возбуждения, вырабатываемые в небольших количествах, действуют вблизи места образования или выделения и быстро подавляются за счет функционирования специфических ферментов. Однако часть нервных клеток, способных к возбуждению и генерации потенциала действия, могут вырабатывать специфические физиологически активные вещества, поступающие в кровеносное русло, т. е. обладают нейросекрецией. В большинстве случаев терминали аксонов нейросекреторных клеток прилегают к кровеносным сосудам или синусам и служат для накопления или окончательной доработки нейросекрета. Возможно, процесс освобожде-

ния нейросекрета из окончаний нейросекреторного нейрона регулируется импульсами, проходящими по аксону, которые, изменяя состояние мембраны, способствуют выходу нейросекрета и поступлению его в кровь. Не исключается, однако, и наличие специальных эфферентных нервных волокон, ответственных за процессы регуляции поступления нейросекретов в кровоток. Таким образом, поскольку нейросекреторные вещества поступают в кровь и оказывают дистантное действие, их также называют гормонами.

Эндокринные железы в ходе эмбрионального развития образуются:

из эктодермы (аденогипофиз) либо из одного зачатка с нервной системой (мозговое вещество надпочечников);

энтодермы (щитовидные и паращитовидные железы, островковая ткань поджелудочной железы);

мезодермы (кора надпочечников, гормонпродуцирующие ткани репродуктивных органов).

Нейроэндокринные (нейросекреторные) органы возникают в онтогенезе в тесной связи с нервной системой и служат для синтеза, накопления и выброса в кровь специфических продуктов, причем в специализированных образованиях — нейрогемальных органах. Кроме окончаний аксонов нейросекреторных клеток имеются соединительнотканные и эпителиальные образования, обеспечивающие оптимальные условия для их функционирования.

Химическая природа гормонов. Гормоны — собирательный термин, объединяющий органические физиологически активные вещества различной химической природы. Все гормоны млекопитающих животных можно подразделить на три обширные группы:

производные аминокислот (различные модификации тирозина, адреналин, норадреналин — гормоны мозгового вещества надпочечника; трийодтиронин, тироксин — гормоны щитовидной железы; мелатонин и адреногломерулотропин — производные триптофана, гормоны эпифиза);

стероидные (близки по строению к холестерину) — гормоны коры надпочечников и половые гормоны;

полипептиды различной степени сложности — гормоны гипоталамуса, гипофиза, поджелудочной железы.

Свойства гормонов. Независимо от химической природы и функций гормоны имеют ряд общих признаков или свойств.

Специфичность. Функции одного гормона строго определены и не могут замещаться другими соединениями. Кроме того, гормоны, как правило, вырабатывают специализированные органы, тогда как не относящиеся к гормонам физиологически активные вещества (ацетилхолин, серотонин, гистамин и т. п.) способны образовываться в различных тканях организма. Исключение составляют местные локальные *тканевые* гормоны, способные образовываться в ходе функционирования различных

тканей организма и не терять при этом основного свойства — дистантности действия.

Высокая биологическая активность. Гормоны синтезируются эндокринными железами и оказывают действие на органы-мишени в очень малых физиологических концентрациях ($10^{-6}...10^{-21}$ М).

Дистантность действия. Гормоны выделяются из специализированных клеток в кровь и переносятся к клеткам какой-либо другой области тела. Попав в кровь, большинство гормонов быстро соединяются с определенными белками плазмы и циркулируют в кровяном русле в «связанном» виде. В свободной форме находится 2...10 % гормонов от их общего количества в крови. В связанном состоянии гормоны находятся в неактивной форме, что предохраняет их от разрушения, а ткани — от чрезмерного воздействия. Так, тироксин соединяется с альбумином плазмы крови или со специфическим транспортным белком. Стероидные половые гормоны и гормоны коры надпочечника связываются с β-липопротеидом плазмы. Кроме того, женские половые гормоны (эстрогены) связываются в крови с альбумином, α- и β-глобулинами, гормон желтого тела прогестерон — с альбумином, гидрокортизон — со специфичным белком под названием транскортин. В тканях органов-мишеней гормоны отщепляются от связанного с ними белка и подвергаются дальнейшим превращениям. Если усиливается секреция гормонов, то увеличивается и образование транспортного гормон-белкового комплекса. При уменьшении же продукции гормона в железе усиливается диссоциация комплекса, что временно обеспечивает регуляцию активности гормона.

Высокая проницаемость. Обусловлена сравнительно небольшими размерами молекул гормонов, что позволяет им достаточно легко пересекать эндотелий капилляров как в пределах эндокринного органа, так и в тканях-мишенях. Кроме этого в большинстве случаев кровеносные сосуды в пределах эндокринных органов имеют специализированные структуры — *фенестры*, облегчающие переход физиологически активных веществ в кровеносное русло и в межклеточное пространство.

Быстрая обновляемость. Обусловлена тем, что гормоны быстро разрушаются в тканях в ходе метаболизма или специализированными ферментами. Поэтому для поддержания эффективных концентраций требуется постоянная их секреция и поступление в кровеносное русло.

Отсутствие видовой специфичности. Характерно для большинства гормонов и позволяет использовать гормональные препараты из эндокринных органов животных в терапии эндокринных заболеваний у человека и животных других видов. Следует учитывать, что гормоны белковой природы — соматотропный гормон и инсулин — обладают иммуно-

генной активностью — действуя как антиген, вызывают образование антител, поэтому при регулярном введении необходимо увеличивать эффективную дозу гормонального препарата.

12.1. МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГОРМОНА С КЛЕТКАМИ

Гормоны способны оказывать ряд физиологических действий.

Метаболическое, связанное с изменением обмена веществ. Большинство гормонов участвуют в регуляции обмена веществ путем изменения активности ферментативных систем в тканях. Для некоторых гормонов воздействие на обменные процессы является основной функцией. Например, инсулин, глюкагон и адреналин непосредственно регулируют углеводный обмен; глюкокортикоиды стимулируют образование углеводов из продуктов распада белков, минералкортикоиды влияют на содержание натрия и калия в организме, а гормон околощитовидной железы регулирует обмен кальция и фосфора. Соматотропный гормон гипофиза стимулирует синтез белка и расходование углеводов и жиров. Влияние на уровень энергетических процессов гормонов щитовидной железы реализуется за счет усиления расщепления белков, углеводов и жиров. Влияние половых гормонов проявляется в усилении синтеза белков (особенно мышечных) и интенсивном расходовании жира и изменении минерального обмена.

Морфогенетическое, связанное с изменением дифференциации клеток и тканей, ростом и метаморфозом. Хорошо известно действие гормонов щитовидной железы на метаморфоз головастиков; нарушение ее функций приводит к ощутимым нарушениям роста и развития молодняка большинства животных. Гонадотропные гормоны гипофиза стимулируют рост, развитие и дифференцировку клеток половых желез. Начало продукции гормонов половыми железами обусловливает развитие половых органов и появление вторичных половых признаков.

Кинетическое, или пусковое, воздействие, вызывающее деятельность эффекторных структур. Эндокринокинетическое действие характерно для тропных гормонов гипофиза, которые необходимы для «включения» выработки гормонов щитовидной железы, половых желез и гормонов коры надпочечника. Кроме того, «пусковое» воздействие некоторых нейрогипофизарных гормонов заключается в инициации сокращений гладкой мускулатуры матки, миоэпителия молочных желез, гладкой мускулатуры сосудов.

Корригирующее, связанное с изменением уровня интенсивности функций организма или его органов, работающих и

без участия гормонального влияния. При этом происходит усиление или ослабление физиологических процессов. Так, адреналин учащает ритм и увеличивает силу сердечных сокращений, но угнетает сократительную активность мускулатуры желудочно-кишечного тракта.

Ключевой этап в реализации физиологического действия гормона на клетку-мишень — это его связывание со специфическим белком-рецептором, который служит распознающим посредником гормонального эффекта. Наличие рецептора — необходимое условие развития эндокринной функции, и, если в клетке нет рецепторов, гормон не способен воздействовать на нее.

В общем виде рецептор для любого из гормонов состоит из трех пространственно обособленных структур:

осуществляющей избирательный прием гормонального сигнала за счет специфического и обратимого связывания гормона;

осуществляющей преобразование внешнего гормонального сигнала во внутриклеточный сигнал;

ответственной за инициацию регуляторных эффектов гормона за счет взаимодействия гормонорецепторного комплекса с различными акцепторными участками клетки (рис. 12.1).

Таким образом, *рецептор* — это такая химическая структура соответствующей ткани-мишени, которая имеет высокоспецифичные участки для связывания гормональных соединений, причем в результате этого связывания инициируются последующие биохимические реакции, необходимые для осуществления конечного эффекта данного гормона.

Исходя из локализации рецепторов, характера акцепторных участков и особенностей гормонзависимых эффектов, рецепцию разделяют на внутриклеточную и мембранную. *Внутриклеточная* рецепция характерна для стероидных и тиреоидных гормонов. Гормон свободно проникает через плазматическую мембрану внутрь клетки и взаимодействует с цитозольными, ядерными и другими рецепторами. *Мембраносвязанные* рецепторы связывают гормоны на поверхности клеток, и гормональные эффекты развиваются благодаря образованию внутриклеточных посредников (медиаторов) в результате взаимодействия гормонорецепторных комплексов с мембран-

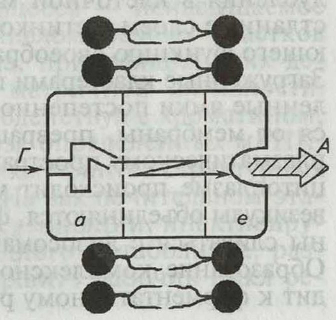


Рис. 12.1. Модель функционально-структурной организации рецепторной молекулы:

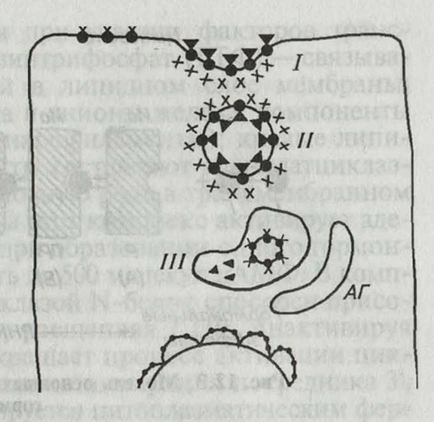
а — гормоносвязывающий участок; *е* — эффекторный участок; *зигзагообразная* линия — участок сопряжения *а* и *е*; *А* — акцептор; *Г* — гормон

ными акцепторными структурами. Как правило, мембранным акцептором служит либо аденилатциклаза, изменяющая уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), либо неэлектрогенные кальциевые каналы, изменяющие внутриклеточную концентрацию ионизированного кальция, либо специфические протеазы, способные изменить внутриклеточное содержание специфических гликопептидов.

Существует и возможность внутриклеточного действия связанного с мембраной гормона. Мембранные рецепторы обычно асимметрично встроены в плазматическую мембрану, причем связывающий гормонузнающий фрагмент их молекул жестко ориентирован к наружной поверхности и обращен к внеклеточному пространству. Взаимодействующая с акцептором часть рецепторной молекулы (или рецепторного комплекса) ориентирована в противоположном направлении и обращена к цитоплазме клетки. Эта жесткая ориентация рецепторов обеспечивает векторность трансмембранной передачи гормональной информации внутрь клеток. Локализуясь трансмембранно, гидрофобная часть мембранных (поверхностных) рецепторов оказывается погруженной в бислойную липидную мембрану, в то время как связывающие и исполнительные участки находятся в водной фазе. Несмотря на относительную жесткость фиксации таких рецепторов в мембране, они способны перемещаться, осуществляя продольные и поперечные движения, облегчая тем самым «поиск» рецептором гормона. Возможная подвижность рецепторных молекул позволяет осуществить клетке такие процессы, как агрегирование и интернализация рецепторов, связавших гормональные молекулы. В основе этого процесса лежит специальный процесс — *адсорбтивный эндоцитоз.* Диффузно распределенные по клеточной поверхности рецепторы после связывания гормона приобретают способность к движениям в латеральной плоскости. Сближаясь, они объединяются (кластеризуются) в особых участках плазматической мембраны — *окаймленных ямках* — местах начала интернализации. По данным электронной микроскопии, окаймленные ямки представляют собой углубления в клеточной мембране со стороны цитоплазмы, выстланные слоем щетинкоподобного белка — клатрина, выполняющего функцию своеобразного каркаса (клатриновая корзинка). Загруженные кластерами гормонорецепторных комплексов окаймленные ямки постепенно углубляются, замыкаются и отрываются от мембраны, превращаясь в свободно плавающие по цитоплазматическому пространству везикулы. В ходе перемещения по цитоплазме происходит утрата клатринового покрытия, гладкие везикулы объединяются, формируя рецептосомы, которые способны сливаться с лизосомами или структурами аппарата Гольджи. Образование комплексной эндолизосомальной везикулы приводит к ферментативному разделению комплекса гормон-рецептор,

Рис. 12.2. Схема рецептороопосредованного эндоцитоза:

I — окаймленная ямка; *II* — эндосома; *III* — мультивезикулярные эндосомы; *АГ* — аппарат Гольджи



причем «проникший» в составе эндосомы гормон способен связываться с внутриклеточными структурами, а рецептор имеет возможность вновь встроиться в плазматическую мембрану (рециклировать) (рис. 12.2).

Рецепция стероидных гормонов. Стероидные гормоны как липофильные вещества способны сравнительно свободно проникать через плазматические мембраны внутрь клетки и быстро связываться с соответствующим цитозольным рецептором. Образованный в цитоплазме гормонорецепторный комплекс способен активироваться за счет освобождения от внутриклеточных ингибиторов. Процесс активации сопровождается дополнительной конформационной перестройкой молекулы рецептора с локальным выходом на его поверхность положительных зарядов — остатков лизина и аргинина, что позволяет ему электростатически связываться с полианионами, к которым, в частности, относится ДНК. Электростатическое и структурное взаимодействие гормон-рецепторного комплекса с хроматином, происходящее в результате транслокации его в ядро, приводит к индукции множественных эффектов гормона, регулируя процессы транскрипции. При этом возможно сосуществование двух механизмов:

селективного — легко насыщаемое избирательное связывание комплексов с ограниченным числом специфических акцепторных участков ДНК, ответственных за транскрипцию определенных генов;

определяющего интенсивность процесса — ненасыщаемое связывание комплексов с большим числом разных участков ДНК и других компонентов хроматина, приводящих к их деконденсации и общему повышению матричной активности. Гормонорецепторный комплекс, взаимодействуя с хроматином, специфически изменяет уровень синтеза определенных мРНК, рРНК и выход их за пределы ядра, а также синтез структурных и функциональных белков (рис. 12.3). На заключительном этапе необходимо присутствие факторов терминации, инактивирующих рецепторы, и ферментов стероидного метаболизма, разрушающих гормон, что позволяет завершить рабочий цикл рецепторов.

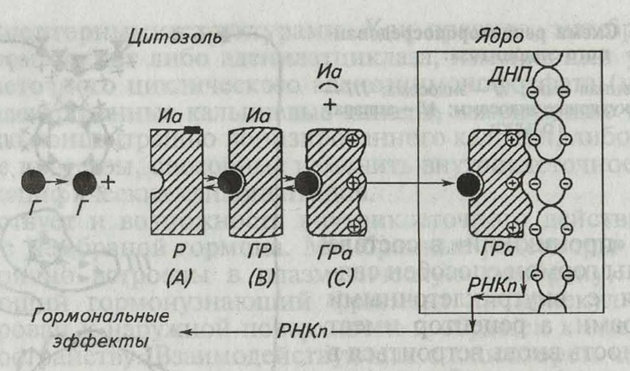


Рис. 12.3. Модель основных стадий рецепции стероидных гормонов:

Г — гормон, *Р* — рецептор; *ГР* — исходный гормонорецепторный комплекс; *ГРа* — активированный гормонорецепторный комплекс; *А, В, С* — конформационные состояния гормонорецепторного комплекса; *ДНП* — хроматин; *РНКп* — индуцируемые РНК

Рецепция тиреоидных гормонов. Освобожденные от транспортных плазматических белков гормоны щитовидной железы — трийодтиронин и тироксин — относительно свободно проникают внутрь клеток. В цитоплазме тироксин, превращаясь в трийодтиронин, связывается со специфическими ядерными рецепторами, которые располагаются на молекуле ДНК. Связывание гормонрецепторного комплекса зависит как от ионного окружения, так и от особенностей первичной и вторичной структуры акцепторной ДНК. Функциональное сопряжение гормонорецепторного комплекса с ДНК зависит от гистонов, способных повысить сродство рецепторов к гормону и сродство комплекса к специфическим локусам ДНК, что и обеспечивает избирательную регуляцию синтеза соответствующих функциональных мРНК и рРНК. В ходе трансляции индуцированные РНК меняют уровень синтеза кодируемых ими белков.

Рецепция белково-пептидных гормонов. В отличие от стероидных и тиреоидных гормонов белково-пептидные гормоны и катехоламины действуют на гормонозависимые клетки через поверхностные рецепторы, локализованные в плазматических мембранах. Обнаружено три самостоятельных пути прохождения информационного гормонального сигнала с поверхности клетки: аденилатциклазный; кальциевый; протеазный. Эти пути могут реализоваться самостоятельно, однако в реальных физиологических условиях они тесно сопряжены.

Аденилатциклазный механизм реализуется посредством взаимодействия гормонорецепторного комплекса с локализованным в мембране ферментом *аденилатциклазой*, образующим внутриклеточный посредник цАМФ. Деятельность

аденилатциклазы осуществляется при участии факторов трансмембранного сопряжения: гуанозинтрифосфат (ГТФ) — связывающий N-белок, локализованный в липидном слое мембраны; ГТФ, катионы магния и марганца и анионы железа, компоненты цитоскелета (микротрубочки и микрофиламенты); кислые липиды мембран и некоторые ферменты составляют аденилатциклазную систему. ГТФ, играющий основную роль в трансмембранном сопряжении, связывает N-белок, и этот комплекс активирует аденилатциклазу, которая способна при образовании одного гормонрецепторного комплекса образовать до 500 молекул цАМФ. В комплексе с рецептором и аденилатциклазой N-белок способен присоединять к себе ГТФазу, которая, расщепляя ГТФ, инактивируя N-белок и аденилатциклазу, прекращает процесс активации циклазного фермента. Внутриклеточная концентрация посредника 3', 5'-мононуклеотида (цАМФ) регулируется цитоплазматическим ферментом *фосфодиэстеразой*, расщепляющей его до неактивного 5'-мононуклеотида (рис. 12.4).

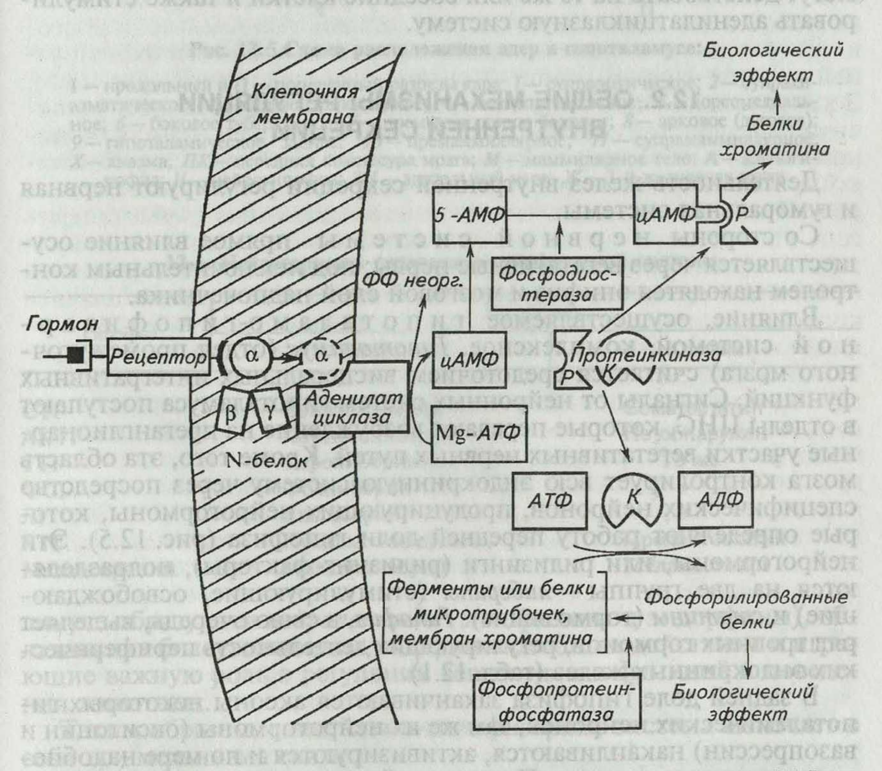


Рис. 12.4. Схема механизма действия гормонов у животных с участием цАМФ

Образовавшийся в клетке цАМФ специфически взаимодействует с регуляторными субъединицами цАМФ-зависимых протеинкиназ, происходит диссоциация молекул фермента на мономеры. В результате каталитическая субъединица активизируется и обеспечивает в цитоплазме фосфорилирование целого ряда синтезированных функциональных и структурных белков, изменяя их функциональное состояние: активируются киназа фосфорилазы, липаза, фосфолипаза, фосфопротеины рибосом, гистоны и т. д. Кроме того, комплекс цАМФ с одной из регуляторных субъединиц транслоцируется в клеточное ядро и оказывает избирательное воздействие на активность генома в ходе транскрипции.

Необходимо отметить, что стимулирующие эффекты гормонов могут вторично усиливаться и распространяться за счет образования *простагландинов* — производных арахидоновой кислоты, которая под влиянием циклооксигеназы превращается в циклические эндоперекиси PgG_2 и PgH_2, из которых затем образуются простагландины. Простагландины, выходя из материнской клетки, могут действовать на те же или соседние клетки и также стимулировать аденилатциклазную систему.

12.2. ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ

Деятельность желез внутренней секреции регулируют нервная и гуморальная системы.

Со стороны нервной системы прямое влияние осуществляется через вегетативные нервы; под исключительным контролем находятся эпифиз и мозговой слой надпочечника.

Влияние, осуществляемое гипоталамо-гипофизарной системой, комплексное. *Гипоталамус* (отдел промежуточного мозга) считается средоточием висцеральных интегративных функций. Сигналы от нейронных систем гипоталамуса поступают в отделы ЦНС, которые передают возбуждение на преганглионарные участки вегетативных нервных путей. Кроме того, эта область мозга контролирует всю эндокринную систему через посредство специфических нейронов, продуцирующих нейрогормоны, которые определяют работу передней доли гипофиза (рис. 12.5). Эти нейрогормоны, или рилизинги (рилизинг-факторы), подразделяются на две группы — *либерины* (стимулирующие, освобождающие) и *статины* (тормозящие). *Гипофиз*, в свою очередь, выделяет ряд тропных гормонов, регулирующих деятельность периферических эндокринных желез (табл. 12.1).

В задней доле гипофиза заканчиваются аксоны некоторых гипоталамических нейронов, там же их нейрогормоны (окситоцин и вазопрессин) накапливаются, активизируются и по мере надобности выделяются в кровь. Помимо либеринов и статинов в гипота-

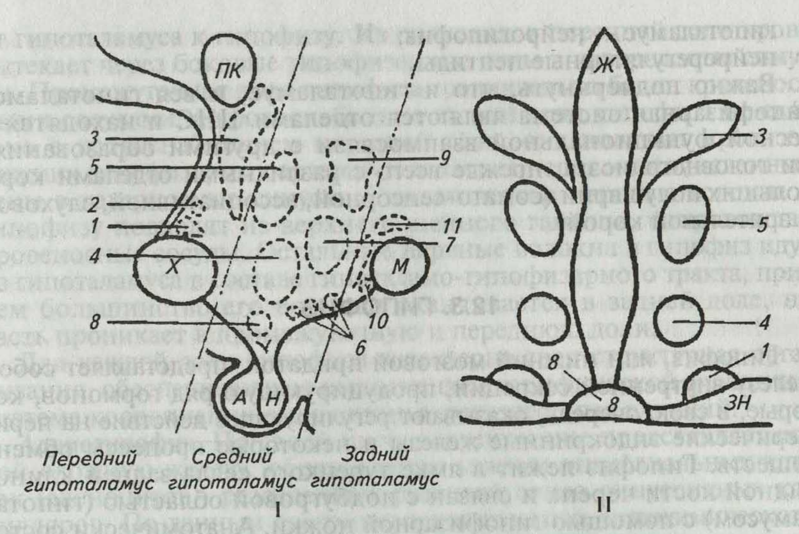


Рис. 12.5. Схема расположения ядер в гипоталамусе:

I — продольный и II — поперечный разрезы ядра: *1* — супраоптическое; *2* — супрахиазматическое; *3* — паравентрикулярное; *4* — вентромедиальное; *5* — дорсомедиальное; *6* — боковое туберальное; *7* — премаммилярное боковое; *8* — арковое (дуговое); *9* — гипоталамическое заднее; *10* — премаммиллярное; *11* — супрамаммиллярное; *Х* — хиазма; *ПК* — передняя комиссура мозга; *М* — маммилярное тело; А — аденогипофиз; *Н* — нейрогипофиз; *ЗН* — зрительный нерв; *Ж* — 3-й желудочек мозга

12.1. Нейрогормоны гипоталамо-гипофизарной системы

Гипофиз	Гипоталамус	
	Либерины	Статины
СТГ	Соматолиберин	Соматостатин
АКТГ	Кортиколиберин	Не обнаружен
ТТГ	Тиролиберин	То же
ФСГ	Фоллиберин	»
ЛГ	Люлиберин	»
ЛТГ	Пролактолиберин	Пролактостатин
Меланотропин	Меланолиберин	Меланостатин

ламусе образуются *нейропептиды* (энкефалины и эндорфины), обладающие болеутоляющим, морфиноподобным действием и играющие важную роль в регуляции вегетативных функций и поведения животных.

Таким образом, гипоталамо-гипофизарная система включает в себя три механизма связи:

гипоталамус — аденогипофиз;

гипоталамус — нейрогипофиз;
нейрорегуляторные пептиды.

Важно подчеркнуть, что и гипоталамус, и вся гипоталамо-гипофизарная система являются отделами ЦНС и находятся в тесной функциональной взаимосвязи с другими образованиями головного мозга, прежде всего с различными отделами коры больших полушарий (сомато-сенсорной, ассоциативной, слуховой и зрительной корой).

12.3. ГИПОФИЗ

Гипофиз, или нижний мозговой придаток, представляет собой железу внутренней секреции, продуцирующую ряд гормонов, которые, в свою очередь, оказывают регулирующее действие на периферические эндокринные железы и некоторые процессы обмена веществ. Гипофиз лежит в ямке турецкого седла задней клиновидной кости черепа и связан с подбугровой областью (гипоталамусом) с помощью гипофизарной ножки. Анатомически состоит из трех долей: передней, наиболее крупной (аденогипофиз); узкой средней (промежуточная); задней (нейрогипофиз) (рис. 12.6). В эмбриогенезе аденогипофиз возникает путем дорсального выпячивания слизистой оболочки ротовой полости (называемой карманом Ратке) и по мере развития утрачивает с ней связь, приближаясь к задней доле. Нейрогипофиз развивается как выпячивание дна III желудочка мозга, т. е. из одного источника с гипоталамусом. Гипоталамус связан с нейрогипофизом гипоталамогипофизарным трактом, который в основном включает отростки клеток нейросекреторных ядер переднего гипоталамуса — супраоптического и паравентрикулярного. Так называемая *воротная* или *портальная сосудистая система* состоит из берущего начало от верхней гипофизарной артерии первичного капиллярного сплетения, дренирующего срединное возвышение и переходящего в воротные вены, поступающие в переднюю долю, где они распадаются на мощную сеть вторичного капиллярного сплетения. Благодаря многочисленным контактам терминалей нейросекреторных волокон различных гипоталамических ядер с сосудами первичной капиллярной сети становится возможным осуществление нейрогуморальных влияний на трофные функции аденогипофиза. В гипоталамо-гипофизарной системе кровь всегда течет по направлению

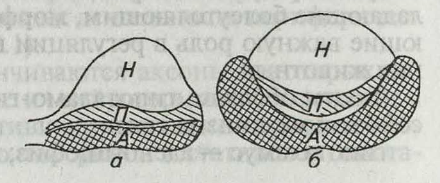


Рис. 12.6. Схема строения гипофиза:
а — сагиттальный и *б* — фронтальный срезы; *А* — аденогипофиз; *П* — промежуточная доля; *Н* — нейрогипофиз

от гипоталамуса к гипофизу. Из синусоидов передней доли кровь вытекает через боковые гипофизарные вены в кавернозные синусы. Промежуточная доля гипофиза сравнительно бедна кровеносными сосудами, а кровоснабжение задней доли гипофиза не связано с кровоснабжением передней доли, она получает кровь от нижних гипофизарных артерий и отдает ее через многочисленные вены в кавернозные синусы. Симпатические нервные волокна к гипофизу подходят из верхнего шейного ганглия, сопровождая кровеносные сосуды. Остальные нервные волокна в гипофиз идут из гипоталамуса в составе гипоталамо-гипофизарного тракта, причем большинство его волокон оканчивается в задней доле, но часть проникает в промежуточную и переднюю доли.

Для каждой доли гипофиза характерна своя структурная организация, обеспечивающая выполнение специфической функции в системе координации эндокринных регуляторных влияний.

Аденогипофиз. По своей цитоархитектонике представляет собой сложную железу, образованную тяжами эпителиальных клеток (аденоцитов), разделенных развитой сетью синусоидных капилляров. По данным светомикроскопического, цитохимического и электронно-микроскопического исследований определены структурные и функциональные особенности различных аденоцитов. Выявлено шесть разновидностей клеток, ответственных за синтез определенного тропного гормона (рис. 12.7).

Соматотропоциты — ацидофильные клетки, продуцирующие соматотропный гормон (СТГ) — гормон роста. СТГ регулирует синтез нуклеиновых кислот и белка, накопление белка, мобилизацию жира из депо и его расход, накопление в организме кальция, фосфора и натрия, рост костей и хрящей, развитие внутренних органов и молокообразование. Соматотропоциты располагаются по всему аденогипофизу, преимущественно в латеральных областях железы. Локализованные вблизи кровеносных капилляров и вдоль соединительнотканных септ соматотропоциты представляют собой округлые небольшие клетки с центрально расположенным ядром и отчетливой грануляцией цитоплазмы; некоторые клетки могут иметь длинные цитоплазматические отростки, достигающие перикапиллярного пространства. Главной отличительной особенностью соматотропоцитов является наличие в их цитоплазме крупных секреторных гранул диаметром 350...400 нм. Грану-

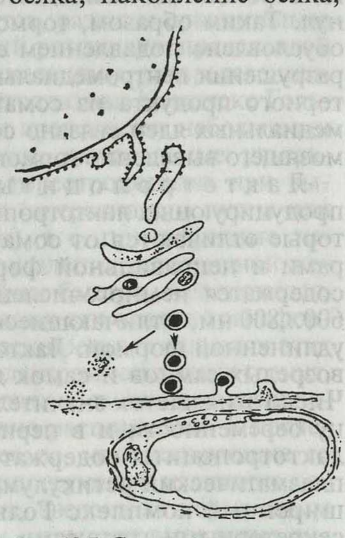


Рис. 12.7. Схема секреторного процесса в аденоците

лы имеют сферическую форму и равномерную высокую электронную плотность.

Функциональная активность соматотропоцитов проявляется в числе секреторных гранул. При многократном введении гормона роста и происходящем по принципу отрицательной обратной связи подавлении деятельности железы число секреторных гранул, их размеры и размеры самой клетки заметно уменьшаются, а шероховатый эндоплазматический ретикулум и комплекс Гольджи (структурные компоненты клетки, ответственные за синтез и оформление секреторного продукта) редуцируются, т. е. подавляется синтез и выведение СТГ в кровеносное русло. Напротив, при введении гипоталамических экстрактов, содержащих фактор, стимулирующий отдачу СТГ из гипофиза, в соматотропоцитах наблюдается усиленное выведение секреторных гранул в перикапиллярное пространство, а также гипертрофия шероховатого эндоплазматического ретикулума и комплекса Гольджи. Несмотря на интенсивное выведение секреторных гранул, их число в клетке не отличается от нормы, что говорит о стимуляции не только выведения, но и синтеза СТГ.

Деятельность соматотропоцитов находится под контролем гипоталамических структур. При развитии ожирения, вызванного электролитическим разрушением вентромедиальных ядер гипоталамуса, обнаруживается заметное накопление секреторных гранул и появление лизосом, способных разрушать неиспользованные секреторные гранулы. При разрушении дорсомедиальных ядер в соматотропоцитах наблюдается уменьшение числа секреторных гранул. Таким образом, торможение выведения секреторных гранул обусловлено подавлением секреции соматолиберина (GRF) после разрушения вентромедиальных ядер, а усиление выведения секреторного продукта из соматотропоцитов при разрушении дорсомедиальных ядер связано со снижением активности фактора, тормозящего выведение гормона роста (соматостатина, GIF).

Лактотропоциты — второй тип ацидофильных клеток, продуцирующих лактотропный гормон (ЛТГ), или пролактин, которые отличаются от соматотропоцитов более крупными размерами и неправильной формой. В цитоплазме лактотропоцитов содержатся немногочисленные секреторные гранулы диаметром 600...800 нм, отличающиеся высокой электронной плотностью и удлиненной формой. Лактотропоциты редко встречаются у половозрелых самцов и самок до достижения ими половой зрелости. Число этих клеток значительно возрастает в аденогипофизе к концу беременности и в период лактации. В лактационный период лактотропоциты содержат высокоразвитый шероховатый эндоплазматический ретикулум, множество связанных рибосом и расширенный комплекс Гольджи с многочисленными незрелыми секреторными гранулами. Зрелые гранулы лежат по периферии клеток вблизи плазматической мембраны.

После прекращения лактации число активных лактотропоцитов снижается, а число структурных компонентов клетки, ответственных за осуществление секреции, существенно уменьшается. Резкое прерывание лактационного процесса — отъем сосунков через 12...18 ч — приводит к накоплению в цитоплазме зрелых секреторных гранул, а через 24 ч в цитоплазме появляются лизосомы, которые поглощают и переваривают «ненужные» продукты секреции. Если в этот период самкам возвратить потомство, то уже через 5...15 мин выведение секреторных гранул усиливается и их число в цитоплазме значительно уменьшается. В соответствии с этими ультраструктурными перестройками изменяется и уровень пролактина в плазме крови: прекращение кормления снижает уровень пролактина, а его возобновление повышает.

Тиреотропоциты — ацидофильные клетки, продуцирующие тиреотропный гормон (ТТГ) — тиреотропин, который стимулирует функции щитовидной железы, способствует накоплению в ней йода и образованию гормонов (трийодтиронина и тироксина). ТТГ усиливает распад тиреоглобулина и способствует переходу активной формы гормона в кровь. Тиреотропоциты — это полигональные или отростчатые базофильные клетки, располагающиеся преимущественно в центральной зоне аденогипофиза, их число сравнительно невелико и составляет 1,8...2,9 % общего числа секреторных клеток этой доли. Цитоплазма тиреотропоцитов содержит мелкие секреторные гранулы диаметром 80...150 нм; наиболее крупные секреторные гранулы ТТГ обнаружены в аденогипофизе крупного рогатого скота (300...400 нм). Структурные компоненты, участвующие в секреторном процессе в тиреотропоцитах, развиты сравнительно мало. Шероховатый эндоплазматический ретикулум представлен небольшими пузырьками и короткими канальцами, распределенными равномерно по всему пространству цитоплазмы. Комплекс Гольджи занимает околоядерное положение и представлен небольшими вакуолями и микропузырьками. Наиболее значительные ультраструктурные изменения наблюдаются в тиреотропоцитах при выключении функции щитовидной железы (оперативным путем или введением тиреостатических препаратов), т. е. при дефиците тиреоидных гормонов. В первые дни после удаления щитовидной железы число тиреотропоцитов в аденогипофизе быстро увеличивается, а при углублении гипотиреоидного состояния эти клетки трансформируются в клетки тиреоидэктомии. В расширенных вакуолях этих клеток отмечается накопление крупных электронноплотных гранул, особого развития достигает комплекс Гольджи, и по мере увеличения срока после операции он прогрессивно расширяется. В последующем в цитоплазме появляются лизосомы, контактирующие со структурами комплекса Гольджи и элиминирующие излишние секреторные гранулы. Тиреоидные гормоны, введенные нормальным или тиреоидэктомированным животным, тормозят выделение рилизинг-факторов тиреотропного гормона (TRF), в результате чего в

аденогипофизе повышается содержание ТТГ. Дополнительное введение таким животным TRF стимулирует усиление интенсивности выведения секреторных гранул из клеток. При многократном введении TRF количество тиреотропоцитов в аденогипофизе увеличивается, а в клетках наличествуют морфологические признаки интенсификации секреторного процесса.

Кортикотропоциты ответственны за синтез кортикотропина, или адренокортикотропного гормона (АКТГ), который вызывает рост пучковой и сетчатой зон коры надпочечников и стимулирует глюкокортикоидную функцию. По данным иммуноцитохимии с продукцией АКТГ связывают хромофобные (не воспринимающие красители) аденоциты, имеющие неправильную или звездчатую форму. В цитоплазме кортикотропоцитов располагаются немногочисленные секреторные гранулы диаметром 200...260 нм, локализованные вдоль плазматических мембран. Усиление адренокортикотропной функции аденогипофиза морфологически выражается в глубокой дегрануляции кортикотропоцитов и гипертрофии шероховатого эндоплазматического ретикулума и комплекса Гольджи, что наблюдается при адреналэктомии или введении препаратов, ингибирующих синтез кортикостероидов.

Гонадотропоциты. В гипофизе животных вырабатывается два гонадотропных гормона — фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ), которые дополняют друг друга в своем физиологическом действии на половые железы. ФСГ, или фоллитропин, у самок регулирует развитие и созревание фолликулов в яичниках, у самцов — сперматогенез. ЛГ, или лютропин, у самок при совместном действии с ФСГ обеспечивает овуляцию и образование желтого тела в яичниках, у самцов стимулирует развитие интерстициальной ткани в семенниках и выработку мужского полового гормона тестостерона.

ФСГ-гонадотропоциты — это крупные округлые базофильные клетки, расположенные вблизи капилляров по периферии аденогипофиза. Отличительной чертой ФСГ-гонадотропоцитов служит наличие в их цитоплазме многочисленных секреторных гранул диаметром 200...300 нм, которые обычно расположены равномерно во всей цитоплазме клеток. Гранулы окружены отчетливо выраженной мембраной, которая либо плотно прилежит к ее содержимому, либо отделена от него узким светлым ободком. Часто на месте распада секреторных гранул непосредственно в цитоплазме клеток остаются мелкогранулярные остатки средней электронной плотности.

Эндоплазматический ретикулум в ФСГ-гонадотропоцитах представлен небольшими вакуолями или уплощенными канальцами, расположенными обычно по периферии клеток. Степень развития эндоплазматического ретикулума значительно варьирует в зависимости от функционального состояния клетки. Комплекс Гольджи особенно хорошо развит и имеет кольцевидную форму, причем внутренняя зона кольца образована уплощенными ламеллами, а на-

ружная — мелкими и крупными вакуолями. Внутри кольца находятся многочисленные микропузырьки (гладкие и окаймленные) и секреторные гранулы на различных стадиях созревания.

Лютеинизирующие гонадотропоциты (ЛГ-гонадотропоциты) относятся к группе базофильных клеток, но при этом способны проявлять некоторую ацидофилию, что позволяет отличать их от ФСГ-гонадотропоцитов, окрашивающихся только основными красителями. ЛГ-гонадотропоциты располагаются вблизи доли гипофиза, а также в центре железы, причем эти клетки отличаются от ФСГ-гонадотропоцитов удлиненной или полигональной формой и секреторными гранулами, диаметр которых достигает 250 нм. В отличие от ФСГ-гонадотропоцитов в цитоплазме ЛГ-гонадотропоцитов размер секреторных гранул не варьирует и отсутствуют набухающие гранулы низкой электронной плотности. Эндоплазматический ретикулум развит слабо и представлен тонкими канальцами, несущими на своей поверхности рибосомы. Комплекс Гольджи компактный. Если у самцов ФСГ-гонадотропоциты обычно содержат большое количество секреторных гранул, то у самок наличие секреторного продукта в цитоплазме зависит от стадии эстрального цикла. В диэструсе клетки содержат небольшое количество секреторных гранул, в начале проэструса размеры клеток увеличиваются и они заполняются гранулами, при эструсе происходит интенсивная дегрануляция клеток, продолжающаяся в метэструсе. В диэструсе вновь уменьшаются размеры клеток и отмечается незначительное содержание секреторных гранул.

ЛГ-гонадотропоциты редко обнаруживают в аденогипофизе самцов, а у самок эти клетки представлены более значительно и содержание секреторного продукта соответствует фазам эстрального цикла. В диэструсе содержание гранул секрета незначительно, в проэструсе отмечается возрастание секреторной активности, которая снижается в стадии эструс. В метэструсе гранулы вновь появляются, но в диэструсе их количество снова уменьшается. В условиях постоянного эструса, достигаемого введением эстрогенов, секреция ФСГ остается неизменной, в то время как секреция ЛГ существенно подавляется. Секреция ФСГ подавляется при постоянном диэструсе, ФСГ-гонадотропоциты содержат редкие секреторные гранулы, в то время как ЛГ-гонадотропоциты выглядят активированными. У кастрированных животных в гонадотропных клетках гипофиза происходят наиболее глубокие ультраструктурные изменения: в ФСГ-гонадотропоцитах отмечается расширение вакуолей эндоплазматического ретикулума и исчезновение крупных секреторных гранул, далее следует интенсивная вакуолизация, гипертрофия комплекса Гольджи и прогрессивная дегрануляция клеток. В дальнейшем расширенные полости эндоплазматического ретикулума сливаются, заполняются коллоидоподобным веществом, в узком ободке цитоплазмы обнаруживаются лизосомоподобные тельца — клетки приобретают вид, характерный для клеток кастрации. ЛГ-гонадотропоциты реагируют на кастрацию значительно слабее: число секреторных гранул несколько увеличивается вплоть до 14 сут после операции и лишь затем постепенно уменьшается.

Л и п о т р о п о ц и т ы продуцируют недавно обнаруженный гормон гипофиза — *липотропин.* Известны две формы этого гормона: альфа- и бета-липотропины, обладающие мощным жиромобилизующим действием. В гипоталамусе и гипофизе липотро-

пины служат предшественниками энкефалинов и эндорфинов, обладающих морфиноподобным действием. Иммуноцитохимическими методами выявлено распределение липотропоцитов: либо групповое, либо в стенке фолликулоподобных структур аденогипофиза. Ультраструктурная организация этих клеток отличается высокой степенью развития структурных компонентов клеток, осуществляющих секреторный процесс: плотный цитоплазматический матрикс, обилие органелл и секреторных гранул диаметром 250...500 нм. Методами иммуноцитохимии выявляются и другие более мелкие и менее дифференцированные клетки, которые считают структурами, находящимися на более ранних этапах дифференцировки.

Разработаны тонкие приемы хирургического удаления гипофиза у животных, которые после гипофизэктомии могут жить довольно долго. Не являясь жизненно важным органом, гипофиз все же оказывает существенное влияние на состояние организма, особенно молодых животных. После удаления гипофиза 2-месячные щенки очень отстают в росте, крайне вялы и малоподвижны, основной обмен у них понижен на 20...50 %, а температура тела ниже нормальной на 1...1,5 °С; наблюдается ожирение, половые железы не развиваются, а половые инстинкты не проявляются; размеры щитовидной железы и коры надпочечников остаются значительно меньше обычных, а тимус не подвергается инволюции. У взрослых животных удаление гипофиза приводит к понижению уровня энергетического обмена, изменению обмена белков, жиров и углеводов; размеры щитовидной железы, коры надпочечников и половых желез уменьшаются, а в яичниках прекращается созревание фолликулов, овуляция и образование желтых тел. Трансплантация ткани гипофиза или введение ее экстрактов предотвращают развитие дегенеративных процессов, обычно наступающих у животных при гипофизэктомии. Длительное введение экстрактов вещества гипофиза интактным молодым животным вызывает у них чрезмерный рост, у животных более старшего возраста проявляется акромегалия (усиленный рост трубчатых костей) и появление определенных опухолей.

Средняя (промежуточная) доля — узкая пластинка многослойного эпителия, отделенная от передней доли гипофизарной щелью, а от нейрогипофиза прослойкой соединительной ткани, содержащей кровеносные сосуды и базальную мембрану. Промежуточная доля гипофиза образует меланоцитстимулирующий гормон (МСГ), называемый также *интермедином* или *меланотропином*. Известны две формы: альфа- и бета-МСГ, представляющие собой полипептиды, которые в организме обеспечивают пигментный обмен кожи, волос, радужной и сетчатой оболочек глаза. Меланотрофный гормон участвует также в процессах адаптации зрительного анализатора.

Со стороны гипофизарной щели промежуточная доля гипофиза покрыта слоем уплощенных маргинальных клеток. Люменальная (обращенная в просвет гипофизарной щели) плазматическая мембрана содержит короткие микроворсинки и реснички, а соседние маргинальные клетки скреплены соединительными комплексами. За слоем маргинальных клеток находится паренхима промежуточной доли, образованная несколькими рядами железистых клеток; преобладают клетки, вырабатывающие МСГ. Меланотропоциты имеют полигональную форму и соединяются между собой десмосомами. Отличительной характеристикой меланотропоцитов служит наличие в их цитоплазме большого числа секреторных гранул диаметром 200...500 нм. Второй разновидностью железистых клеток промежуточной доли гипофиза являются звездчатые клетки — это редко встречающиеся небольшие клетки, локализованные между крупными меланотропоцитами и простирающие между ними длинные цитоплазматические отростки. Отростки этих клеток соединяются между собой посредством десмосом. Несколько объединившихся звездчатых клеток способны формировать псевдофолликул, полость которого заполняется коллоидным содержимым. Объединенные между собой клетки образуют мощные соединительные комплексы, а на поверхности клеток, обращенной в просвет фолликула, сформированы микроворсинки и реснички. В паренхиме промежуточной доли гипофиза присутствуют также клетки, сходные по ультраструктурной организации с кортикотропоцитами аденогипофиза, но они содержат меньшие по размерам гранулы (менее 200 нм). Эти клетки вблизи от нейрогипофиза образуют значительные скопления в ростральной части, где промежуточная доля переходит в аденогипофиз. При электронно-микроскопическом исследовании в промежуточной доле выявлены нервные волокна и их терминали, образующие синаптоидные контакты с железистыми клетками. Описано три вида окончаний: холинергические, адренергические и пептидергические. Наиболее часто такие контакты присутствуют на поверхности меланотропоцитов и кортикотропоцитоподобных клеток.

Функциональная активность клеток промежуточной доли гипофиза в значительной степени зависит от уровня в крови гормонов коры надпочечника. После адреналэктомии ширина этой доли заметно увеличивается за счет гипертрофии железистых клеток. В меланоцитах происходит глубокая дегрануляция, гипертрофия комплекса Гольджи и эндоплазматического ретикулума. При введении животным кортикостероидных гормонов ширина промежуточной доли, напротив, уменьшается и клетки становятся более компактными. Существует достаточно много оснований к тому, чтобы считать возможным выделение АКТГ и МСГ железистыми клетками промежуточной доли и что это связано с последовательностью синтеза гормонов: вначале синтезируется АКТГ, являющийся прогор-

моном для альфа-МСГ. Функции МСГ у млекопитающих не ограничиваются только процессами меланогенеза. Наряду с другими гормонами физиологически активные вещества промежуточной доли способны принимать участие в реакциях адаптации организма к нейрогенному и осмотическому стрессу.

Нейрогипофиз — задняя доля гипофиза. Самостоятельная железа внутренней секреции. Нейрогемальный орган, в котором накапливаются и из которого выводятся в кровеносное русло нейрогормоны — *вазопрессин* и *окситоцин*, продуцируемые в крупноклеточных ядрах гипоталамуса. Нейросекреторные клетки супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса наряду с общими чертами строения типичных нейронов обладают и некоторыми характерными особенностями. Диаметр аксона у места отхождения от тела клетки очень велик, что, очевидно, связано с интенсивным аксональным транспортом нейросекрета. Основными структурными компонентами нейрогипофиза служат нейросекреторные аксоны, их терминали, заканчивающиеся на капиллярах, и особые глиальные клетки — питуициты. Нейросекреторные волокна диаметром от 400 до 600 нм идут обычно параллельно друг другу и собраны в небольшие группы. Расширения и терминали волокон содержат нейросекреторные гранулы (150...200 нм), микротрубочки и нейропротофиламенты. Окончания нейросекреторных волокон граничат с перикапиллярным пространством, образуя аксоновазальные контакты. Паренхима нейрогипофиза пронизана многочисленными капиллярами, эндотелиальные клетки которых сильно уплощены и содержат большое количество фенестр диаметром около 500 нм, перекрытых тонкими диафрагмами. По размерам и ультраструктуре питуицитов эти клетки разделяются на несколько типов по аналогии с глиальными клетками центральной нервной системы: различают астро-, олиго- и микропитуициты.

Астропитуициты — наиболее крупные клетки, имеющие длинные цитоплазматические отростки, многие из которых заканчиваются вблизи перикапиллярного пространства и подстилают на некотором протяжении базальную мембрану капилляров.

Олигопитуициты — наиболее часто встречающиеся клетки, в отличие от астропитуицитов имеют меньшее количество отростков, в них более развит шероховатый эндоплазматический ретикулум. Характерная их особенность — наличие в цитоплазме многочисленных липидных капель.

Микропитуициты встречаются относительно редко, имеют небольшие размеры и очень плотное ядро неправильной формы, но отростков у них немного или они вовсе отсутствуют. Цитоплазматические отростки нескольких питуицитов могут соединяться друг с другом с помощью десмосом, формируя своеобразную сеть, в петлях которой находятся группы нейросекреторных волокон и их варикозные расширения (тельца Геринга).

Нейрогормоны задней доли гипофиза непосредственно участвуют в регуляции водно-солевого обмена, и любые сдвиги водно-солевого равновесия отражаются в той или иной степени на ультраструктуре органа. В условиях солевой нагрузки быстро уменьшается число нейросекреторных гранул, появляются остаточные гранулы и множество микропузырьков. Аналогичные признаки активации выведения нейросекрета обнаруживаются у животных с наследственным и экспериментальным (аллоксановым) диабетом и после адреналэктомии. В этих случаях в большинстве нейросекреторных волокон отсутствуют нейросекреторные гранулы, и они заполнены большим количеством микропузырьков. Угнетение функциональной активности гипоталамо-нейрогипофизарной системы и блокирование выведения нейрогормонов в кровь наступают при гипергидратации или введении альдостерона. При этом в нейрогипофизе отмечается массивное накопление нейросекреторных гранул в волокнах, их расширениях и крупных тельцах Геринга, а также уменьшение числа нейротрубочек и микропузырьков. Излишек накопленных нейросекреторных гранул может удаляться с помощью лизосомального аппарата.

Существуют убедительные доказательства выведения содержимого нейросекреторных гранул из терминалей нейросекреторных аксонов путем экзоцитоза. Мембрана нейросекреторной гранулы сливается с мембраной нейросекреторного окончания, на месте слияния образуется отверстие, через которое содержимое гранулы переходит в перикапиллярное пространство. В результате интенсивного включения мембраны гранул в состав плазматической мембраны нейросекреторного окончания может накопиться излишек мембранного материала, который удаляется за счет специального механизма образования микропузырьков в результате эндоцитоза плазматической мембраны нейросекреторных окончаний. Микропузырьки отходят от аксолеммы и формируют скопления правильной гексагональной формы (рис. 12.8). В условиях, когда выделение нейросекреторных гранул не интенсифицируется, нейросекрет выделяется в виде молекулярных комплексов через неповрежденную мембрану нейросекреторной гранулы и плазматическую мембрану нервного окончания. При резком увеличении выведения нейрогормонов преобладающим становится механизм экзоцитоза. В этом случае активируется деятельность нейротрубочек и нейропротофиламентов, которые обеспечивают перемещение нейросекрета и облегчают контакт гранул с аксолеммой.

Продукты секреторной деятельности паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, выделяющиеся в кровь из задней доли гипофиза, представляют собой октапептиды циклической природы: *окситоцин* и *вазопрессин*, или *антидиуретический гормон* (АДГ). Окситоцин вы-

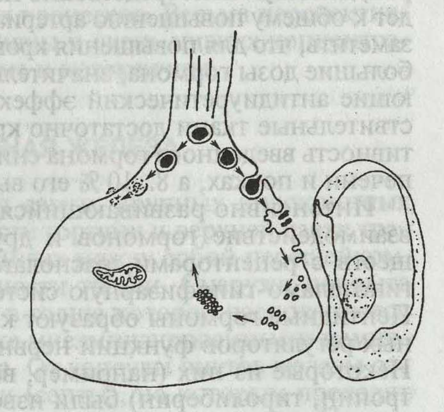


Рис. 12.8. Схема выведения секреторного материала в терминалях нейрогипофиза

зывает сокращения гладкой мускулатуры матки и миоэпителия молочной железы. У самок во время родов окситоцин вызывает и стимулирует родовые схватки и изгнание плода.

Степень чувствительности матки к окситоцину зависит от вида животного и его физиологического состояния. Эстрогены (женские половые гормоны) повышают ответную реакцию матки, особенно высока она в середине полового цикла в период овуляции, соответствующий фазе течки. Выделение окситоцина в кровь во время спаривания увеличивает частоту и амплитуду сокращений матки, что обеспечивает перемещение спермы по половым путям в яйцеводы. После овуляции начинает функционировать желтое тело, продуцируется прогестерон и чувствительность матки к окситоцину существенно снижается. Крайне низка ответная реакция матки на окситоцин в начальный период беременности, но в дальнейшем чувствительность повышается, достигая максимума непосредственно перед родами.

Вызванное окситоцином сокращение миоэпителия способствует удалению молока из полости альвеол молочной железы, повышает цистернальное и внутрипротоковое давление, активируя молокоотдачу. У самцов окситоцин, очевидно, увеличивает сокращение спермопроводящих путей, обеспечивая процесс эякуляции. В крови окситоцин быстро разрушается специфическим ферментом *окситоциназой*. Активность этого фермента достаточно высока у беременных самок и во время родов, но резко снижается в первые дни после родов.

АДГ ответствен за стимуляцию реабсорбции воды из первичной мочи в дистальном отделе почечных канальцев, а также влияет на минеральный обмен, тормозя реабсорбцию калия, натрия и хлоридов. Вместе с этим АДГ вызывает сокращение артериол и капилляров, действуя непосредственно на гладкомышечные клетки, что ведет к общему повышению артериального давления. Следует, однако, заметить, что для повышения кровяного давления необходимы очень большие дозы гормона, значительно превышающие дозы, оказывающие антидиуретический эффект. Действие вазопрессина на чувствительные ткани достаточно кратковременно: через 1...3 мин активность введенного гормона снижается вдвое за счет разрушения в печени и почках, а 8...10 % его выделяется с мочой.

Интенсивно развивающийся раздел физиологии, изучающий взаимодействие гормонов и других биологически активных веществ с рецепторами, располагающимися в ЦНС, представляет гипоталамо-гипофизарную систему в совершенно новом аспекте. Пептидные гормоны образуют качественно новый класс эндогенных регуляторов функций нервной системы и организма в целом. Некоторые из них (например, вазопрессин, окситоцин, кортикотропин, тиролиберин) были известны и ранее, но в качестве гормонально-активных субстанций с определенными, узкоспецифичными функциями. Новизна этого класса веществ обусловлена

происхождением ряда соединений из одного предшественника — *пропиомеланокортина*, из которого образуются пептиды, действующие подобно морфину и способные воздействовать на многие функции органов и систем организма. Внимание, восприятие боли, пищевое и половое поведение, обеспечение гомеостаза при стрессовых воздействиях, адаптации организма к экстремальным условиям — это все проявления негормональных функций за счет осуществления связи между нейронами, передача межнейронной информации, модуляция функционального состояния нейронов. Клетки, продуцирующие пептиды, и клетки, чувствительные к ним, образуют мощную гипоталамическую пептидергическую сеть, охватывающую головной и спинной мозг. Влияние эндогенных пептидов на эндокринную систему позволяет им интегрировать множество поведенческих реакций, что говорит о тесной функциональной взаимосвязи между медиаторными и эндокринными системами. Так, вазопрессин и его синтетические аналоги влияют на закрепление условных рефлексов, окситоцин участвует в оптимизации полового поведения, а меланостатин и тиролиберин обладают антидепрессивными свойствами.

Общность определенных участков молекулы АКТГ с эндорфинами и бета-липотропином, обусловленная происхождением из одного предшественника, объясняет воздействие кортикотропина на многие функции организма: подавление агрессивности, благотворное влияние в стрессовых ситуациях, оказание транквилизирующего эффекта. Эндорфины обладают выраженной опиоидной (морфиноподобной) активностью, и их применение весьма перспективно при необходимости достижения анальгетического эффекта. Использование таких веществ для фармакологической коррекции патологических состояний организма возможно, так как выявлены терапевтические свойства пептидов как естественных регуляторов физиологических и биохимических процессов. Весьма перспективно и то, что эти вещества эффективны в очень низких концентрациях, не накапливаются в организме и нетоксичны.

12.4. ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Щитовидная железа — одна из самых крупных эндокринных желез, располагается в нижней части гортани и верхней части трахеи в виде двух лопастей, соединенных между собой перешейком, лежащим на вентральной поверхности трахеи. Снаружи покрыта соединительнотканной капсулой, в толще которой располагаются мелкие сосуды, капилляры, а также миелинизированные и немиелинизированные нервные волокна. От капсулы внутрь железы отходят соединительнотканные тяжи (септы), по которым проходят кровеносные и лимфатические сосуды, нервные волокна. Паренхима органа включает в себя несколько типов клеток: тиреоидные

(формирующие стенку фолликула), парафолликулярные и интерфолликулярные.

Ф о л л и к у л я р н ы й э п и т е л и й состоит в основном из паренхимных клеток и образует основную структурно-функциональную единицу щитовидной железы — *фолликул* (округлой или овальной формы пузырек). Между фолликулами находятся прослойки соединительной ткани, пронизанные кровеносными капиллярами. Просвет фолликула заполнен коллоидом, который непосредственно прилежит к апикальной поверхности тиреоцита с многочисленными микроворсинками, образованными выступами плазматической мембраны. Противоположная сторона тиреоцита тесно контактирует с перикапиллярным пространством, причем в базальном отделе клетки плазматическая мембрана образует глубокие складки, что значительно увеличивает ее поверхность, контактирующую с кровеносной системой. Боковые поверхности тиреоцитов соединяются за счет замыкательных комплексов, что надежно изолирует внутреннее пространство фолликула от окружающей соединительной ткани. В цитоплазме тиреоцитов особенно сильно развит шероховатый эндоплазматический ретикулум из многочисленных канальцев и более крупных полостей, заполненных гомогенным мелкозернистым материалом. Комплекс Гольджи очень хорошо выражен и представлен тремя основными компонентами: крупными вакуолями, уплощенными цистернами (ламеллами) и микропузырьками. В зоне комплекса Гольджи обнаруживаются секреторные гранулы различной величины, электронной плотности и формы, окруженные мембраной. Кроме характерных гранул в апикальной части цитоплазмы выявляются коллоидные капли, окруженные мембраной.

Исходными продуктами для биосинтеза йодированных гормонов служат аминокислота *тиронин* и *йодид*. Поставляемый с кровью йодид в тиреоцитах, подвергаясь окислению, превращается в молекулярный йод, который вступает в соединение с тиронином, и через ряд промежуточных соединений (монойодтиронин, дийодтиронин) образуются *тироксин* (тетрайодтиронин) и *трийодтиронин*. Считается, что эти гормоны синтезируются в свободном состоянии в цитоплазме фолликулярных клеток и необходимое для организма количество гормона сразу после образования поступает в кровь, а его избыток включается в молекулы тиреоглобулина и накапливается в коллоиде. *Тиреоглобулин* — крупная гликопротеиновая молекула, синтезированная по общей схеме синтеза белка. Освобождение тиреоглобулина из секреторных гранул в полость фолликула происходит либо путем диффузии через ограничивающую мембрану, либо путем экзоцитоза. Йодирование тиреоглобулина происходит в основном в просвете фолликула и на границе между коллоидом и апикальной плазматической мембраной. При снижении потребности организма в тиреоидных гормонах внутриклеточный гидролиз тиреоглобулина прекращается и белок выво-

дится в полость фолликула, где накапливается в виде гормонального резерва. Накопленный в полости фолликула тиреоглобулин поступает в цитоплазму тиреоцита за счет микропиноцитоза коллоида: при повышенной потребности возможно захватывание крупных порций с помощью псевдоподий. Образовавшиеся в результате эндоцитоза коллоидные капли постепенно перемещаются к базальной части клетки; при встрече с лизосомами происходят их тесный контакт и слияние, причем гидролитические ферменты лизосом поступают внутрь коллоидных капель. Коллоидные капли уменьшаются, а поступившие в цитоплазму тиреоидные гормоны диффундируют в перикапиллярное пространство и затем проникают в кровеносное русло. При истощении запасов коллоида в полости фолликула синтез, йодирование и протеолитическое расщепление тиреоглобулина полностью осуществляются в цитоплазме тиреоцитов (рис. 12.9).

Трийодтиронин непрочно связан с белками крови и быстро проникает в клетки, а у тироксина эта связь прочнее, поэтому он способен длительно циркулировать в кровеносном русле. Физиологическим действием в основном обладает трийодтиронин, так как он в 5...6 раз активнее тироксина и, проникая в клетки тканей-мишеней, воздействует на ферментные системы, локализованные в митохондриях (ферменты трикарбонового цикла, фосфорилирования, железосодержащие дыхательные и др.). Гормоны щитовидной железы регулируют процессы роста и развития, величину энергетического обмена, белковый, углеводный, жировой, водный и минеральный обмен, тем самым влияя на деятельность сердца, нервную систему и половые железы.

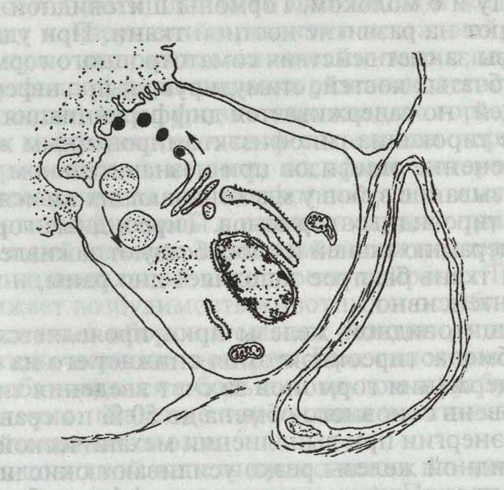


Рис. 12.9. Схема секреторного процесса в тиреоците

Демонстративным примером участия тиреоидных гормонов в регуляции роста и развития служит влияние щитовидной железы на метаморфоз амфибий. При удалении щитовидной железы головастики никогда не превратятся во взрослую форму, вырастая, остаются на стадии личинки, а скармливание щитовидной железы или введение на ее основе препаратов ускоряют метаморфоз амблистомы (личиночной формы аксолотлей) и других земноводных. У птиц и млекопитающих гормоны щитовидной железы играют важную роль во время эмбрионального развития. При выключении функции железы у птиц тормозится рост тела, задерживаются процессы окостенения в конечностях, нарушается процесс эмбрионального оперения и т. д. С активностью щитовидной железы связаны и видовые особенности развития птиц. Так, у выводковых видов птенцы сразу после вылупления из яйца способны бегать и самостоятельно питаться, так как щитовидная железа активно функционирует уже на ранних стадиях зародышевого развития. У птенцовых видов, птенцы которых вылупляются слепыми и беспомощными, щитовидная железа в эмбриональный период развита слабо и ее активность возрастает только после вылупления из яйца.

Аналогичная закономерность обнаруживается и у млекопитающих — зрелорожденные детеныши (способные самостоятельно передвигаться) имеют щитовидную железу, активно функционирующую на ранних стадиях эмбрионального развития. У млекопитающих, детеныши которых появляются на свет слепыми и голыми, деятельность щитовидной железы проявляется незадолго до рождения. Следует, однако, учитывать, что некоторое количество тиреоидных гормонов потомство получает из организма матери через плаценту и с молоком. Гормоны щитовидной железы существенно влияют на развитие костной ткани. При удалении щитовидной железы за счет действия соматотропного гормона усиливается рост трубчатых костей, стимулируется пролиферация эпифизарных хрящей, но задерживается дифференциация костной ткани. Введение тироксина гипофизэктомированным животным вызывает окостенение эпифизов при незначительном росте костей. Рост и прорезывание зубов у млекопитающих зависят от содержания в крови тиреоидных гормонов. Тиреоидные гормоны стимулируют регенерацию тканей и способствуют заживлению ран: грануляционная ткань быстрее заполняет дно раны, и эпителизация идет более интенсивно.

Влияние щитовидной железы ярко проявляется при оценке основного обмена: тиреоидэктомия снижает его на 45...59 %. Повышение содержания гормонов за счет введения тироксина увеличивает уровень основного обмена до 50 % по сравнению с нормой и выход энергии при выполнении механической работы. Гормоны щитовидной железы резко усиливают окислительные процессы и теплопродукцию, причем этот эффект обнаруживается и

на изолированных органах. Инкубируемые фрагменты мышц, печени и почек от животных, которым предварительно вводили тироксин, потребляют значительно больше кислорода, чем аналогичные ткани, взятые у тиреоидэктомированных животных. In vivo при гипофункции щитовидной железы у животных нарушается терморегуляция, понижается температура тела и они плохо переносят охлаждение.

Гормоны щитовидной железы способны значительно повысить потребность организма в метаболитах: усиливается расходование белка и жира, азотистый баланс становится резко отрицательным, азот в составе мочевины выводится с мочой. При гиперфункции щитовидной железы возрастает интенсивность основного обмена: обнаруживается резкое похудание, расходуется до 70 % запасов жировых депо, содержание холестерина в крови снижается. Углеводный обмен также интенсифицируется: уровень глюкозы в крови несколько повышается, а печень быстро теряет запасы гликогена. В основе физиологического действия тиреоидных гормонов лежит регуляция интенсивности дыхания клеток, их непосредственное влияние на поглощение кислорода митохондриями и другими структурными компонентами клеток, усиление окислительных реакций и последующее изменение активности ряда ферментов и влияние на ядерный аппарат клеток. Тироксин способствует переносу аминокислот к рибосомам, причем максимальное использование резорбированных аминокислот происходит в том случае, когда все они присутствуют в клетке в соответствии с требованиями определенного количественного соотношения и последовательности информационной РНК.

Развитие и функциональное состояние нервной системы находятся под постоянным влиянием щитовидной железы. Ее удаление приводит к нарушению развития мозга: нейроны имеют меньшие размеры, задерживается миелинизация нервных волокон. Полноценная дифференцировка развивающегося мозга происходит при достаточном уровне тиреоидных гормонов в организме. В ходе дифференцировки и созревания нервной клетки существует критический период, во время которого гормоны оказывают свое влияние на морфогенез, поэтому нарушение функций щитовидной железы в раннем возрасте приводит к кретинизму. В дальнейшем они необходимы для поддержания метаболизма и функциональной активности нейрона. Тиреоидэктомия резко снижает возбудимость животных и ослабляет у них активные и пассивные оборонительные реакции, подавляет деятельность высших нервных центров. При гипотериозе условные рефлексы вырабатываются с большим трудом и требуют постоянного подкрепления: введение тиреоидина восстанавливает рефлекторную деятельность мозга.

Гормоны щитовидной железы существенно влияют на деятельность сердца, изменяя ритм его сокращений. При удалении щито-

видной железы сокращения сердца урежаются, а при введении тироксина интактным животным частота сердечных сокращений повышается в 1,5 раза. Передозировка гормона может привести к трепетанию предсердий. При функциональных гипотиреоидных состояниях, характерных для зимнеспящих животных (медведей, ежей, сурков, летучих мышей), наблюдается снижение температуры тела, уменьшение уровня основного обмена и существенное замедление ритма сердечных сокращений. Периоду пробуждения у этих животных предшествует активизация деятельности щитовидной железы; введением тироксина можно прекратить зимнюю спячку и обеспечить пробуждение у ежей. Физиологический гипертиреоз отмечается при функциональных состояниях животных, которые требуют интенсификации обмена веществ: беременность, лактация (особенно у высокопродуктивных животных).

Тиреоидные гормоны ускоряют всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте, участвуют в регуляции уровня гликогена в печени, усиливают секрецию молока и увеличивают содержание в нем жира. Под действием тиреоидных гормонов резко ускоряются процессы окисления жирных кислот в митохондриях.

Регуляция секреции тиреоидных гормонов осуществляется прежде всего за счет выделения специфического стимулирующего вещества — тиреотропного гормона передней доли гипофиза. У гипофизэктомированных животных уменьшаются размер и масса щитовидной железы, развивается атрофия ткани и в первую очередь редуцируются новообразованные фолликулы на фоне симптомов тиреоидной недостаточности. Повышение секреции тиреотропного гормона увеличивает продукцию и поступление в кровь гормонов щитовидной железы. Но увеличение концентрации тиреоидных гормонов сказывается на продукции тиролиберина в гипоталамусе: избыток гормона тормозит тиреотропную функцию гипофиза, что ведет к снижению секреции тироксина в щитовидной железе и реализации обратной отрицательной связи, обеспечивающей в норме постоянство гормонального уровня.

Наряду с системой гуморальной регуляции, в которой тиреотропная функция гипофиза коррелируется с выделением АКТГ и соматотропного гормона, активность щитовидной железы существенно зависит от функционального состояния и энергетических потребностей организма. При охлаждении, вызывающем раздражение холодовых рецепторов, рефлекторно усиливается секреция тиреотропных гормонов, обусловленная воздействием гипоталамического тиролиберина. Вместе с влиянием гипоталамуса регулирующее воздействие на состояние щитовидной железы оказывает вегетативная нервная система: симпатический отдел усиливает активность органа, а парасимпатический угнетает. Влиянием симпатического отдела вегетативной нервной системы объясняется ускоренное выделение тиреоидных гормонов в усло-

виях стрессовых ситуаций, что обеспечивает приспособление организма к неблагоприятным факторам среды: охлаждению, отрицательным эмоциям и т. д.

Наиболее часто нарушение деятельности щитовидной железы вызвано недостаточным поступлением йода в организм. Снижение уровня тиреоидных гормонов сказывается на деятельности гипоталамуса и гипофиза, который отвечает усиленной секрецией тиреотропина, вызывающего разрастание ткани щитовидной железы (зоб). Увеличение железы может быть за счет разрастания соединительной ткани (простой зоб) или увеличения объема фолликулярной ткани (коллоидный зоб). В местностях, где почва и вода бедны йодом (горные районы, зоны подзолистых, серых лесных и солонцовых почв), возможно развитие зобных эндемий.

Недостаточное поступление йода в организм приводит к снижению образования тиреоглобулина, обладающего свойствами каротиназы (фермента, ответственного за превращение каротина в витамин А). Таким образом, избыток тиреоидных гормонов в тканях организма нейтрализуется витамином А и в случаях гипертиреоза возможен А-авитаминоз. Поступление витамина А или каротина с кормом нормализует основной обмен и поднимает уровень гликогена в печени. На активность щитовидной железы оказывают влияние полноценность белков, жиров, углеводов и наличие антитиреоидных веществ *гойтрогенов* (содержатся в соевых бобах, горохе, белом клевере, капусте и турнепсе), которые избирательно нарушают процессы связывания йода в щитовидной железе. Недостаток тирозина и фенилаланина, избыток растительных жиров и длительное, однообразное углеводное питание приводят к развитию дистрофических изменений в железе и нарушению продукции тиреоидных гормонов.

Парафолликулярные клетки (К-клетки) располагаются в интерфолликулярных островках и стенке фолликулов щитовидной железы. Они существенно отличаются по своей структуре от тиреоцитов: имеют низкую электронную плотность (светлые клетки) и содержат в цитоплазме большое количество секреторных гранул и везикул. К-клетки не контактируют с коллоидом и максимально приближены к капиллярам в интерфолликулярных островках; располагаются на периферии и на наружной поверхности фолликулов. Гранулы, локализованные в цитоплазме К-клеток, имеют диаметр 200...280 нм, содержат тонкогранулированный материал и окружены одиночной мембраной. Вблизи плазматической мембраны обнаруживаются признаки экзоцитоза — слияния мембраны секреторной гранулы с плазмалеммой и освобождения ее содержимого в перикапиллярное пространство. Установлено, что К-клетки продуцируют *тиреокальцитонин* — полипептид, состоящий из 32 аминокислот, вызыва-

ющий падение уровня кальция и фосфора в крови. Это снижение концентрации кальция в циркулирующей крови обусловлено торможением его мобилизации из костей, причем существенно меняется деятельность клеток костной ткани: угнетаются остеокласты и активируются остеобласты, что приводит к фиксации кальция и фосфора. Наряду с этим существенно увеличивается удаление фосфора с мочой. Тиреокальцитонин усиленно секретируется и поступает в кровь при повышении концентрации кальция, что является важным звеном в поддержании постоянства его уровня во внутренней среде организма.

Околощитовидные (паращитовидные) **железы.** У млекопитающих представляют собой парные образования и расположены около щитовидной или вилочковой железы либо погружены в их ткань. Эти небольшие округлые железы окружены собственной соединительнотканной капсулой. От капсулы в толщу органа отходят тонкие септы, между которыми находятся тяжи и группы железистых клеток — *паратиреоцитов.* Паратиреоциты располагаются радиально вокруг многочисленных капилляров, пронизывающих тело органа. Структурная организация клеток паренхимы околощитовидной железы носит характерные признаки интенсивного секреторного процесса: развитой эндоплазматический ретикулум представлен многочисленными уплощенными канальцами и свободнолежащими рибосомами, обусловливающими мелкозернистую структуру цитоплазмы; комплекс Гольджи хорошо развит и представлен большим количеством микропузырьков, имеющих мелкозернистое содержимое.

Кроме микропузырьков в цитоплазме паратиреоцитов обнаруживаются более крупные (диаметр 150...200 нм) гранулы, формирующиеся в комплексе Гольджи и выделяющиеся из клеток в области латеральных клеточных контактов. Наряду с секреторными структурами паратиреоциты могут содержать липидные капли, липопигментные тельца и лизосомальные образования. Кроме этих клеток, описываемых при световой микроскопии как «главные», паренхима околощитовидных желез содержит электроноплотные, или «оксифильные», клетки, функциональное значение которых еще не установлено. Не исключена возможность того, что околощитовидные железы образованы клетками одного типа (главными клетками), цитоплазма которых может меняться в широких пределах в зависимости от функционального состояния. Паратиреоциты контактируют с одним или несколькими капиллярами, причем периэндотелиальное пространство расширено и содержит кроме двух базальных мембран и специальные клетки сосудистого окружения — *перициты.* Эндотелий капилляров уплощен и имеет многочисленные фенестры.

Если у животного удалить околощитовидные железы (паратиреоидэктомия), то на 2...3-е сутки нарушается возбудимость нервной системы: походка становится более напряженной, появляется

фибриллярное подергивание отдельных мышц головы и туловища. Единичные сокращения усиливаются и переходят в бурные приступы общих судорог (титания), которые повторяются все чаще. Животное вскоре погибает за счет понижения содержания кальция в крови, поскольку определенный уровень кальция необходим для течения важнейших жизненных процессов. Внутривенное введение хлористого кальция оперированным животным способно временно прекратить судороги и снизить возбудимость ЦНС.

Околощитовидные железы секретируют гормон — *паратгормон*, полипептид с молекулярной массой около 8500, состоящий из 83 аминокислотных остатков. Паратгормон регулирует концентрацию кальция и фосфора. В результате его действия повышается уровень кальция в крови и тканях организма, а содержание фосфатов снижается. Исходя из того, что кальций попадает в организм с пищей и поступает в кровь в тонком кишечнике, действие гормона проявляется уже на уровне кальцийтранспортирующих систем — энтероцитов. Основным депо кальция в организме служит костная ткань, содержащая до 99 % всего кальция в составе гидрооксиапатита.

Действие паратгормона проявляется в мобилизации запасенного в кости кальция. Усиливается деятельность разрушающих кость остеокластов и подавляется функция фиксирующих кальций остеобластов, происходит деполимеризация мукополисахаридов основного вещества кости, ее декальцинация и поступление ионов кальция и фосфорной кислоты в кровь. Одновременно с этим уменьшается реабсорбция фосфатов из мочи: они быстро выводятся, и их уровень в крови быстро снижается. Продукция паратгормона регулируется в основном уровнем кальция в крови по принципу обратной отрицательной связи. В случаях высокой потребности организма в кальции, наступающей при беременности и лактации, когда для развивающегося плода или образования казеина необходимо поступление дополнительных значительных количеств кальция, обнаруживается физиологическая гиперфункция околощитовидной железы. Если не увеличить содержание кальция в корме, то возможна декальцинация (остеомаляция и остеопороз) костной ткани материнского организма.

12.5. НАДПОЧЕЧНИКИ

Надпочечник — парный эндокринный орган, состоящий фактически из двух самостоятельных желез: *коры* и *мозгового вещества*, т. е. разнородных эндокринных компонентов, имеющих различное происхождение и продуцирующих различные гормоны. Адренокортикоциты — железистые клетки коры надпочечника секретируют *стероидные гормоны*, а хромафинные клетки —

клетки мозгового вещества синтезируют катехоламины *адреналин* и *норадреналин*.

Кора надпочечников. Кора надпочечника состоит из трех ясно выраженных зон: клубочковой, пучковой и сетчатой.

Клубочковая зона. Располагается непосредственно под соединительнотканной капсулой надпочечника и представлена изогнутыми тяжами адренокортикоцитов, составляющими 4...6 рядов. Адренокортикоциты клубочковой зоны имеют удлиненную форму и эксцентрически расположенное округлое ядро, а также липидные включения, сосредоточенные в одном из полюсов клетки. Липидные включения (липосомы) тесно контактируют с митохондриями и каналами эндоплазматического ретикулума. Каналы эндоплазматического ретикулума обычно не несут на своей поверхности рибосом. Свободные рибосомы, собранные в розетки, располагаются в цитоплазме между пузырьками ретикулума и липосомами. Комплекс Гольджи хорошо развит и представлен параллельно ориентированными ламеллами, небольшими вакуолями и микропузырьками. Вблизи комплекса Гольджи располагаются плотные тельца, по своей организации соответствующие лизосомам.

Эндокринные клетки клубочковой зоны являются местом образования стероидных гормонов, называемых *минералокортикоидами* за их влияние на минеральный и водный обмен. Действие этих гормонов реализуется в почках, где они стимулируют реабсорбцию ионов натрия и хлора, тормозят реабсорбцию ионов калия, магния, водорода и аммония в канальцах. К минералокортикоидам относятся *альдостерон* и *1-дезоксикортикостерон*, которые обеспечивают задержку в организме натрия и выведение калия, а также поддерживают ионный и осмотический гомеостаз. Альдостерон в основном повышает проницаемость для натрия клеточной мембраны эпителия, обращенной в просвет канальца, тем самым облегчая проникновение этого иона в клеточное пространство и делая его более доступным для транспортной системы натрий-калиевой помпы, локализованной в базолатеральной мембране клетки. Таким образом, альдостерон регулирует солевой и водный обмен: обеспечивает усиленный переход натрия из клеток в тканевую жидкость, а затем воды по осмотическому градиенту, в результате этого увеличивается объем тканевой жидкости и плазмы крови, возрастает клубочковая фильтрация и из организма выделяется значительное количество воды. Альдостерон выступает как антагонист вазопрессина. Секреция альдостерона стимулируется за счет усиления образования *ренина* юкстагломерулярным аппаратом почки. Напротив, увеличение содержания в крови натрия тормозит выделение из надпочечников альдостерона.

Пучковая зона. Морфологический переход клубочковой зоны в пучковую происходит постепенно и проявляется в уменьшении числа внутриклеточных липидных включений. Адренокортикоциты этой зоны располагаются радиальными тяжами,

отграниченными кровеносными капиллярами и соединительнотканными септами. Клетки пучковой зоны несколько крупнее клеток клубочковой зоны и имеют угловатую форму. На поверхности клеток, обращенной к перикапиллярному пространству, находится значительное количество микроворсинок. Клетки этой зоны содержат многочисленные митохондрии, во внутреннем пространстве которых от внутренней митохондриальной мембраны могут отпочковываться везикулы, заполняющие митохондриальное пространство. Кроме этого в митохондриях присутствуют кристаллоиды, состоящие из скоплений плотно упакованных трубочек, предположительно принимающих участие в стероидогенезе. Эндоплазматический ретикулум клеток пучковой зоны представлен короткими уплощенными канальцами или округлыми пузырьками, не несущими на своей поверхности рибосом и тесно связанными с митохондриями и липосомами.

В пучковой зоне надпочечников образуются стероидные гормоны, называемые глюкокортикоидами, так как они преимущественно регулируют углеводный и белковый обмен. К глюкокортикоидам относятся *гидрокортизон (кортизол)*, *кортизон*, *кортикостерон*, причем существуют видовые различия в продукции кортикостероидов. У обезьян, овец и морских свинок образуется в основном гидрокортизон; у мышей, крыс, кроликов и птиц — кортикостерон, а у крупного рогатого скота, свиней, собак и кошек — оба эти гормона. Из кортизола у млекопитающих может образовываться вне надпочечников некоторое количество кортизона. В крови гидрокортизон быстро связывается с альфа-глюкопротеином (транскортином) и сывороточным альбумином. Связанный с транскортином гидрокортизон физиологически не активен, и лишь достигая ткани мишени и освободившись от белка-носителя, реализует свое действие.

Глюкокортикоиды обеспечивают превращение белков в углеводы, активируя процессы глюконеогенеза. Усиливается распад белков, стимулируется окислительное дезаминирование аминокислот с образованием пировиноградной кислоты и превращением ее в глюкозо-6-фосфат или глюкозо-1-фосфат. Это вызывает повышение содержания глюкозы в крови и увеличение запасов гликогена в печени. Введение больших доз глюкокортикоидов значительно уменьшает количество белка в мышечной и соединительной ткани, а также в плазме крови. При этом усиливается выведение азота с мочой и азотистый баланс становится отрицательным. Глюкокортикоиды тормозят превращение углеводов в жиры, а при недостатке глюкозы обеспечивают мобилизацию жира из депо и его быстрое использование для обеспечения энергетических процессов. В почках глюкокортикоиды уменьшают реабсорбцию глюкозы, что ведет к снижению почечного порога для глюкозы и ее выведению с мочой — развивается глюкозурия (своеобразная форма стероидного сахарного диабета).

Особого внимания заслуживает способность глюкокортикоидов проявлять противовоспалительное действие — практически угнетать все проявления воспалительной реакции: уменьшается экссудация, снижается проницаемость капилляров, тормозится миграция лейкоцитов и ослабляется их фагоцитарная активность. Торможение активности лимфоидной системы проявляется в том, что при введении глюкокортикоидов уменьшаются в размерах лимфоузлы и наступает быстрая инволюция тимуса, понижается количество лимфоцитов и эозинофилов в крови, подавляется выделение гистамина и кининов. Вместе с этим рецепторы кортикостероидов обнаружены и непосредственно в иммункомпетентных клетках — лимфоцитах, моноцитах, макрофагах и фибробластах, что обусловливает их противовоспалительное и антиаллергическое действие. В соединительной ткани глюкокортикоиды уменьшают количество основного вещества, число фибробластов и содержание коллагена за счет активации гиалуронидазы и усиленного распада мукополисахаридов, составляющих основу соединительной ткани. Глюкокортикоиды понижают адренокортикотропную активность гипофиза, изменяют строение островковой ткани эндокринного отдела поджелудочной железы, повышают чувствительность яичников к гонадотропным гормонам. Благодаря наличию рецепторов к кортикостероидам в ЦНС (лимбической системе, коре головного мозга, гипоталамусе, гипофизе, в нейронах варолиевого моста, в моторных ядрах среднего и продолговатого мозга) изменяются возбудимость и условно-рефлекторная деятельность.

С е т ч а т а я з о н а. Тяжи клеток пучковой зоны постепенно переходят в сетчатую, где анастомозируют друг с другом, формируя сеть. Адренокортикоциты сетчатой зоны весьма различаются по своей форме: наряду с округлыми или бокаловидными клетками встречаются клетки полигональной формы. Ядра клеток этой зоны в основном округлые и содержат значительно конденсированный хроматин, расположенный по периферии. Митохондрии занимают большую часть цитоплазмы адренокортикоцитов, причем клетки, расположенные на границе с пучковой зоной, содержат везикулярные митохондрии, а по мере погружения в сетчатую зону эти органеллы приобретают тубулярные кристы. Эндоплазматический ретикулум и комплекс Гольджи по своей структуре весьма близки к организации этих структурных компонентов клетки в клубочковой и пучковой зонах.

В сетчатой зоне продуцируются половые гормоны — аналоги стероидных гормонов, вырабатываемых в половых железах. К андрогенам (мужским половым гормонам) относятся *андростендион*, 1-*оксиандростендион* и *дегидроэпиандростендион*, причем наибольшая гормональная активность присуща андростендиону, однако она в пять раз ниже, чем у тестостерона, образованного в семен-

никах. Наличие андрогенов в надпочечниках не зависит от пола животного и имеет особое значение в период до полового созревания, обеспечивая анаболическое действие, усиливая рост тела и развитие скелетной мускулатуры. Эстрогены, в основном *эстрон* и *эстрадиол*, вырабатываются в надпочечниках также в очень малых количествах, и их влияние проявляется в случаях развития опухоли коры надпочечника. *Прогестерон* образуется в коре надпочечников из холестерина в процессе образования других стероидных гормонов, а в ходе дальнейших превращений может служить предшественником 11-дезоксикортикостерона и альдостерона. Его действие на матку и другие прогестерончувствительные ткани аналогично гормону желтого тела; у самок некоторых видов млекопитающих он способствует сохранению беременности при недостаточности функций желтого тела.

Регуляция секреции половых стероидов, вырабатываемых в сетчатой зоне надпочечников, осуществляется посредством тропных гормонов передней доли гипофиза: ФСГ для эстрогенов и ЛГ для андрогенов и прогестерона. Вместе с этим рост пучковой и сетчатых зон, а также образование и секреция глюкокортикоидов стимулируются адренокортикотропным гормоном (АКТГ). Даже однократное введение АКТГ приводит к снижению содержания в коре надпочечника холестерина, аскорбиновой кислоты и гликогена, используемых для синтеза глюкокортикоидов. АКТГ стимулирует и образование дегидроэпиандростерона и андростендиола у зародышей млекопитающих, тогда как у взрослых животных основным регулятором секреции надпочечниковых андрогенов становится ЛГ.

Гормоны надпочечника в реакциях адаптации организма. В 1936 г. Г. Селье установил, что при действии самых различных патогенных и чрезмерных по силе и длительности раздражителей в организме возникают определенные неспецифические изменения, названные им *общим адаптационным синдромом*. Это состояние может развиваться, когда организм попадает в неадекватные условия существования: многочисленные травмы, чрезмерная мышечная нагрузка, охлаждение, отравления, инфекции, сильное эмоциональное возбуждение. Общим для всех этих воздействий является ответная реакция организма, выражающаяся в гипертрофии коры надпочечника, уменьшении тимуса, селезенки и лимфатических узлов. На фоне этих изменений развиваются дегенеративные процессы в печени, отечность, снижается тонус мышц и температура тела, появляются кровоизлияния и язвы желудочно-кишечного тракта. Факторы, вызывающие эту неспецифическую реакцию, принято называть *стрессорами*, поскольку общий адаптационный синдром возникает при таком состоянии организма, которое Г. Селье назвал состоянием «напряжения» (stress).

В ходе адаптации организма к неблагоприятным условиям происходит мобилизация механизмов, снижающих патологическое

воздействие. Если предотвратить развитие адаптационных реакций, существенно понижается сопротивляемость организма и может наступить смерть. В развитии общего адаптационного синдрома выделяют три стадии.

Первая стадия — «реакция тревоги», характеризуется усиленной секрецией адренокортикотропного гормона, который, в свою очередь, стимулирует секрецию глюкокортикоидов и выделение их в кровоток. В крови уменьшается число нейтрофилов, понижается уровень глюкозы, повышается проницаемость стенок кровеносных сосудов, появляются точечные кровоизлияния.

Вторая стадия — «стадия резистентности». При продолжающемся воздействии повреждающего фактора происходит гиперплазия коры надпочечников, наряду с усиленным синтезом глюкокортикоидов в надпочечнике накапливаются холестерин и аскорбиновая кислота. Процессы обмена веществ приходят в норму, выравниваются сдвиги метаболизма, обнаруживаемые в начале неблагоприятного воздействия. Наряду с этим уменьшаются тимус и лимфатические узлы.

Третья стадия — «стадия истощения», наступает, если напряжение слишком велико или неадекватно длительно и организм не может к нему приспособиться. Кора надпочечника, несмотря на гиперплазию, не способна вырабатывать нужное количество гормонов; клетки содержат мало липоидных гранул и аскорбиновой кислоты. В крови нарастает количество эозинофилов и лимфоцитов, отмечается гипертрофия лимфатических узлов. В условиях нарушения адаптации и истощении защитных механизмов наступает смерть как следствие нарушения резистентности организма и развития инфекционных процессов.

Вполне очевидно, что в развитии общего адаптационного синдрома главную роль играют гипофиз и кора надпочечников. Гипофиз секретирует АКТГ, стимулирующий синтез и выделение глюкокортикоидов, представляющих собой, по мнению Г. Селье, адаптационные гормоны. Адаптационные гормоны (кортикостерон, гидрокортизон), обладая противовоспалительным действием, подавляют реакции соединительной ткани на патогенный раздражитель, усиливая катаболические процессы в организме. Их природными антагонистами являются соматотропный гормон и минералкортикоиды коры надпочечника (альдостерон, дезоксикортикостерон), стимулирующие анаболические процессы и усиливающие воспалительную реакцию. Следует учитывать, что «стрессоры» прежде всего действуют на рецепторы и состояние «напряжения» развивается рефлекторно с непосредственным участием ЦНС: кора больших полушарий и подкорковые образования воздействуют на гипоталамические структуры, ответственные за выделение кортиколиберина.

Усиленная продукция кортиколиберина, АКТГ и глюкокортикоидов — три необходимые составные части формирования об-

щего адаптационного синдрома. В этой связи весьма интересной для понимания проблемы адаптации является индивидуальная чувствительность организма к стрессорным воздействиям. При различном исходном уровне возбудимости животные различных типов нервной деятельности неадекватно реагируют на однозначные по величине факторы среды. В этой связи промышленное животноводство, неизбежно сталкивающееся со стрессорными воздействиями, требует соответствующей селекционной работы, направленной на отбор «стрессоустойчивых» животных, у которых неблагоприятные факторы среды меньше влияют на уровень продуктивности и состояние их здоровья.

Мозговое вещество надпочечника. Образовано скоплениями крупных клеток округлой и полигональной формы, содержащими значительное число секреторных гранул. Согласно данным гистохимических и ультраструктурных исследований, в мозговом веществе различают клетки, продуцирующие *адреналин* — адреноциты и *норадреналин* — норадреноциты. Адреналиновые клетки составляют большинство клеток мозгового вещества, содержат секреторные гранулы диаметром 300 нм, лежащие в центре пространства, ограниченного мембраной, и окруженные электронопрозрачным ободком. Норадреноциты отличаются более плотными секреторными гранулами, располагающимися эксцентрично в ограниченном мембраной пространстве везикулы.

Мозговое вещество надпочечников вырабатывает два гормона из группы катехоламинов — адреналин и норадреналин, которые являются производными аминокислот фенилаланина и тирозина. Поскольку тирозин отличается от фенилаланина только наличием одной гидроксильной группы у фенольного кольца, то из тирозина ферментативным путем (фермент тирозиназа) образуется диоксифенилаланин (ДОФА), который при декарбоксилировании переходит в дофамин. Окисляясь, дофамин превращается в норадреналин, при метилировании которого образуется основной гормон мозгового вещества — *адреналин*.

Физиологическое действие катехоламинов (адреналина и норадреналина) заключается в обеспечении экстренной перестройки функций, направленной на повышение работоспособности организма в чрезвычайных ситуациях, когда требуется мобилизация всех резервов. Ответная реакция различных органов на воздействие катехоламинов проявляется в виде ослабления кровоснабжения кожи и внутренних органов и значительного усиления кровоснабжения головного мозга, сердца и скелетной мускулатуры. Наряду с перераспределением крови между органами «быстрого реагирования» ее объем увеличивается за счет выхода в общий кровоток депонированной крови, а насыщение крови кислородом усиливается за счет расширения бронхов и усиления вентиляции альвеол легкого. Катехоламины вызывают учащение ритма и увеличение силы сокращений сердечной мышцы за счет повышения ее возбудимости

и проводимости. Вместе с этим расширяются коронарные сосуды, обеспечивающие усиление сердечного кровотока.

Особенность реакций сосудов различных органов на действие адреналина и норадреналина определяется функциональной гетерогенностью рецепторов, которые подразделяются на альфа- и бета-адренорецепторы: при взаимодействии катехоламинов с альфа-адренорецепторами развиваются эффекты возбуждения — сужаются сосуды, сокращается гладкая мускулатура матки и т. д., а с бета-адренорецепторами — реакция торможения: расширяются сосуды, расслабляются бронхи, тормозится сократительная реакция миоэпителия альвеол молочных желез и т. д. Конечная реакция органа на действие катехоламинов определяется соотношением рецепторов различного типа и их структурной локализацией. Важно заметить, что адреналин влияет на оба типа рецепторов, а норадреналин взаимодействует только с альфа-адренорецепторами. Адреналин значительно повышает возбудимость ЦНС, причем существенно усиливается реактивность анализаторов (слуха, зрения). При активации деятельности нервной системы значительно повышается поглощение глюкозы тканями мозга и кислорода нейронами. Активное состояние ЦНС определяется влиянием адреналина на ретикулярную формацию, которая, в свою очередь, активирует нейроны коры больших полушарий. На адреналин реагируют некоторые ядра гипоталамуса, стимулирующие выработку в гипофизе АКТГ и подавляющие продукцию вазопрессина и окситоцина.

Системные эффекты адреналина и норадреналина тесно связаны с непосредственным их влиянием на регуляцию углеводного обмена. В печени и мышцах интенсифицируется распад гликогена, в результате в крови повышается содержание свободной глюкозы и молочной кислоты. Адреналин повышает потребление кислорода мышцами и другими тканями, в результате основной обмен значительно возрастает (до 50 %), а также усиливает теплопродукцию, что в совокупности со снижением теплоотдачи в результате сужения периферических сосудов приводит к повышению температуры тела.

Регуляция секреторного процесса в клетках мозгового вещества надпочечника происходит двумя путями — *рефлекторным* и *гуморальным*. Нервная регуляция обеспечивается за счет нервных импульсов, идущих по симпатическим волокнам чревного нерва, причем адреноциты и норадреноциты иннервируются самостоятельными нервными волокнами и за счет этого достигается возможность независимых изменений в продукции каждого из катехоламинов. Интенсивная нервная стимуляция приводит к выделению из клеток готового гормона и усиленному его новообразованию. Нервная регуляция выброса катехоламинов в кровь определяется деятельностью коры больших полушарий. При воздействии внешних и внутренних раздражителей, эмоциях (страх, гнев, ярость)

отмечается выброс в кровоток больших количеств адреналина. Например, при виде кошки содержание адреналина в крови и у собаки и у кошки резко повышается. Гуморальная регуляция секреторного процесса в мозговом веществе надпочечника тесно связана с гипергликемическим действием катехоламинов: при снижении уровня сахара в крови усиливается секреторная функция адрено- и норадреноцитов.

Гормоны мозгового вещества надпочечника не накапливаются в организме и обладают кратковременным действием. Катехоламины, оказав свое физиологическое действие, быстро разрушаются за счет окислительного дезаминирования при участии моноаминооксидаз, а также метилирования. Часть адреналина, норадреналина и продуктов их превращения связывается в печени с глюкуроновой и серной кислотами и выводится из организма с мочой.

Таким образом, гормоны надпочечников как коркового слоя — кортикостероиды, так и мозгового вещества — катехоламины, участвуют в адаптации, усиливая устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям. Выживание особи в экстремальных, неблагоприятных условиях обеспечивается совместной деятельностью симпатоадреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем.

12.6. ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА. ВНУТРЕННЯЯ СЕКРЕЦИЯ

Поджелудочная железа осуществляет внешнюю (экзокринную) и внутреннюю (эндокринную) секрецию. Клетки, собранные в составе ацинусов и протоков, секретируют пищеварительные ферменты и выделяют их в просвет кишки. Однако в паренхиме органа располагается особая ткань, морфологически оформленная в виде островков и выполняющая эндокринную функцию. Панкреатические островки, занимающие от 2 до 10 % общей массы органа, не имеют выводных протоков, а выделяют продукты секреции в кровь. Островки, названные по имени описавшего их автора *островками Лангерганса*, имеют округлую или овальную форму и сравнительно небольшие размеры (50...500 мкм). Среди клеток островков Лангерганса выделяют несколько типов, различающихся по величине, форме и окраске.

Ацидофильные клетки (А-клетки, α-клетки) располагаются обычно по периферии островка, имеют округлую, реже полигональную форму. Характерной особенностью А-клеток является наличие в их цитоплазме многочисленных секреторных гранул, представляющих собой округлые тельца высокой электронной плотности, окруженные электронопрозрачным ободком и четко различимой гладкой мембраной. Секреторные гранулы могут располагаться по всей цитоплазме, но чаще концентрируются на полюсе клетки, обращенном к кровеносным сосудам. Секретпродуци-

рующие структурные компоненты А-клеток представлены незначительно шероховатым эндоплазматическим ретикулумом: немногочисленные каналы, свободных рибосом в гиалоплазме немного, и они собраны в небольшие полисомные группы. Комплекс Гольджи обнаруживается не во всех А-клетках, а при наличии этой структуры внутри уплощенных пузырьков (в расширенных концевых отделах) находятся локальные сгущения материала, идентичного содержимому секреторных гранул. По данным иммуногистохимии, А-клетки имеют непосредственное отношение к продукции одного из гормонов поджелудочной железы — *глюкагона*.

Базофильные клетки (В-клетки, β-клетки) составляют клеточную основу, имеют полигональную или призматическую форму и занимают центральную часть островка. Цитоплазма В-клеток содержит многочисленные секреторные гранулы, отличающиеся от соответствующих гранул А-клеток своими размерами; они несколько крупнее (диаметр около 350 нм) и имеют меньшую электронную плотность. Секреторные гранулы располагаются в секреторных везикулах эксцентрично и окружены более широким электронопрозрачным ободком, причем мембрана везикулы обычно имеет извилистые контуры. Морфологической особенностью секреторных гранул В-клеток у кошек и собак является характерный вид кристаллоида — прямоугольные палочки. Секретпродуцирующие структурные компоненты клеток — эндоплазматический ретикулум и комплекс Гольджи — представлены в В-клетках более совершенно, чем в А-клетках, они занимают большую площадь клетки, да и сами клетки значительно превышают А-клетки по своим размерам. Исследования В-клеток у различных видов животных с помощью методов меченых атомов и иммуногистохимии выявили, что они обеспечивают продукцию основного гормона поджелудочной железы — *инсулина*.

Дефинитивные клетки (Д-клетки, δ-клетки) в островках встречаются довольно редко, располагаются поодиночке или небольшими группами, имеют длинные цитоплазматические отростки, придающие им звездчатую форму. Характерной особенностью Д-клеток является наличие в их цитоплазме специфических секреторных гранул, отличающихся по своей ультраструктуре от А и В-гранул: размеры гранул значительно варьируют (200...400 нм), распределены они довольно равномерно, иногда концентрируются в отростках клеток, обращенных к кровеносным сосудам. Д-клетки содержат немногочисленные и слаборазвитые клеточные органеллы, эндоплазматический ретикулум представлен небольшим количеством канальцев, комплекс Гольджи развит незначительно. Функции Д-клеток окончательно не выяснены, но данные иммуногистологического исследования позволяют предполагать возможность в них синтеза *гастрина*, однако не исключается и образование в них *соматостатина*, аналог которого продуцируют нейросекреторные образования гипоталамуса.

У млекопитающих поджелудочная железа вырабатывает гормон *инсулин* — полипептид с молекулярной массой 6000. Для образования инсулина особенно необходим цистеин, на который в молекуле инсулина приходится 12 % всего аминокислотного состава. Образовавшийся в В-клетках инсулин либо сразу поступает в кровоток, либо депонируется в секреторных гранулах с участием цинка (рис. 12.10). В крови инсулин способен связываться с α-, β- и γ-глобулинами и достигать тканей, которые способны связывать гормон и специфически реагировать на его присутствие. Вследствие довольно быстрого исчезновения инсулина из кровеносного русла 20 % его выделяется в неизмененном виде с мочой, остальные 80 % разрушаются инсулиназой печени, почек и мышц — поджелудочная железа должна постоянно продуцировать этот гормон для поддержания определенного уровня углеводного обмена.

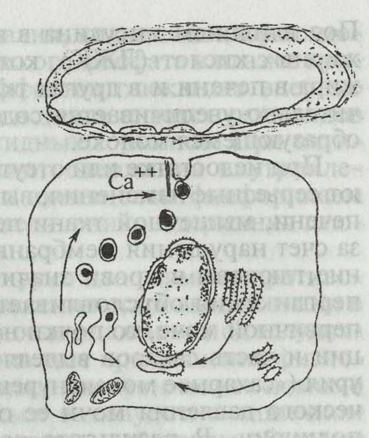


Рис. 12.10. Схема секреторного процесса в инсулиноците

Инсулин действует на углеводный, жировой, белковый и минеральный обмены, а также на процессы окислительного фосфорилирования. В основном его действие проявляется в повышении потребления глюкозы тканями, в результате чего значительно понижается содержание сахара в крови. Развитие гипогликемии при введении инсулина связано с тем, что усиливается утилизация глюкозы: две трети ее количества связывается в печени, а треть в других органах и тканях, где глюкоза либо сгорает с образованием АТФ, либо используется для синтеза гликогена или липидов. Инсулин является единственным гормоном, который понижает содержание глюкозы в крови, тогда как повышение уровня глюкозы может быть вызвано несколькими гормонами, образующимися в различных эндокринных органах. При воздействии инсулина усиливается проникновение глюкозы в скелетные мышцы через клеточную мембрану, при этом активируется деятельность специфических переносчиков. Инсулин способен принимать участие в регуляции обмена белков: стимулирует транспорт аминокислот через клеточные мембраны и включение их в полипептидные цепи, а также повышает биосинтез белка, усиливая нуклеиновый обмен (за счет интенсификации процессов образования информационной РНК и ускорения считывания информации с иРНК в момент образования полисом). Под влиянием инсулина в жировой ткани возрастает количество триглицеридов, обмен глюкозы в ней характеризуется преобладанием пентозофосфатного шунта — источника НАДФ H_2, который необходим для синтеза жирных кислот.

Под влиянием инсулина в крови снижается содержание летучих жирных кислот (ЛЖК), которые используются для образования жира в печени и в других тканях, причем в молочной железе значительно увеличивается содержание молочного жира и белков в образующемся молоке.

При недостатке или отсутствии инсулина в организме возникают серьезные изменения, вызванные прежде всего тем, что клетки печени, мышечной ткани перестают извлекать глюкозу из крови за счет нарушения мембранной транспортной системы. Содержание глюкозы в крови значительно повышается, и поскольку гипергликемия обусловливает повышение содержания глюкозы в первичной моче, то почки не справляются с процессом реабсорбции и часть сахаров выделяется с мочой — развивается глюкозоурия («сахарное мочеизнурение»). Вследствие повышения осмотического давления мочи ее объем увеличивается, что приводит к полиурии. В результате развивается дегидратация организма, уменьшается объем циркулирующей крови, снижается артериальное давление и нарушается микроциркуляция. Несмотря на повышенное содержание глюкозы в крови ткани за счет невозможности ее использовать, испытывают недостаток в источниках энергии («голод среди изобилия»).

В ходе глюконеогенеза в тканях начинается распад белков, аминокислоты используются для построения глюкозы, уровень которой в крови еще более повышается. Наряду с этим происходит мобилизация депонированного жира и, как следствие, увеличение содержания в крови жирных кислот, которые в печени превращаются в кетоновые тела — ацетон, ацетоуксусную и бета-оксимасляную кислоты. Обычно эти соединения могут использоваться клетками, за исключением клеток головного мозга, но при интенсивном образовании кетоновых тел организм не способен окислить или метаболизировать их и кетоновые тела меняют pH крови, приводя к ацидозу и исчерпанию щелочных резервов бикарбонатов плазмы. Даже при усиленном дыхании и гипервентиляции легких в крови накапливается углекислота; если pH крови падает ниже 7,0, то развивается коматозное состояние, ведущее к смерти. Кроме того, ацидоз подавляет поступление глюкозы в клетки головного мозга, снижается почти в два раза и потребление ими кислорода, в результате нарушается синтез АТФ, уменьшается содержание кальция и фосфора, происходит потеря сознания, снижение артериального давления и ослабление сердечной деятельности.

Другой гормон поджелудочной железы — *глюкагон*, природный антагонист инсулина, имеет полипептидную структуру, состоящую из 29 аминокислотных остатков. Глюкагон (молекулярная масса 3485) участвует в регуляции углеводного обмена за счет интенсификации распада гликогена печени до глюкозы, одновременно подавляет синтез гликогена и значительно повышает содержание глюкозы в крови в противоположность инсулину.

Вместе с этим гипергликемический эффект усиливается за счет глюконеогенеза — превращения дезаминированных аминокислот в глюкозу. Влияние глюкагона на липидный обмен проявляется в активации липаз, расщепляющих триглицериды с образованием свободных жирных кислот. Участвуя в минеральном обмене, глю-

кагон усиливает выведение натрия, калия, кальция и хлора с мочой и снижает количество неорганического фосфата в плазме крови. На примере внутриклеточных эффектов глюкагона впервые была выяснена роль аденилатциклазы и циклических нуклеотидов (цАМФ) в реализации действия пептидных гормонов. При активации аденилатциклазы и увеличении содержания внутриклеточной цАМФ происходит усиление активности фосфорилазы печеночных клеток, что приводит к увеличению содержания глюкозо-1-фосфата и глюкозо-6-фосфата.

Хотя островки Лангерганса секретируют два гормона противоположного действия, последствия поражения островковой ткани в результате вирусной инфекции или после удаления поджелудочной железы оказываются фатальными за счет прекращения физиологического действия инсулина, так как глюкагон может помимо поджелудочной железы синтезироваться в желудочно-кишечном тракте. Кроме того, аналогичным глюкагону действием обладают гормон роста, кортизол, адреналин и тироксин.

Нарушение транспорта глюкозы через клеточные мембраны может происходить и при неизменной продукции инсулина: из-за нарушения рецепторного связывания инсулина клетки гормонзависимых тканей нечувствительны к «команде», исходящей из бета-клеток инкреторного отдела поджелудочной железы.

Гормоны поджелудочной железы выделяются в кровь непрерывно, однако интенсивность их поступления может существенно изменяться в соответствии с физиологическим состоянием организма. Островковая ткань находится под контролем вегетативной нервной системы, и парасимпатические нервные влияния, воспроизводимые раздражением блуждающих нервов, приводят к выбросу инсулина и развитию гипогликемии. Однако денервация железы либо ее пересадка не приводят к прекращению продукции инсулина, что свидетельствует о наличии и другого регуляторного механизма. Основным фактором, определяющим уровень секреции инсулина, является концентрация глюкозы в притекающей к поджелудочной железе крови. При повышении содержания глюкозы в крови увеличивается выделение инсулина и снижается секреция глюкагона, причем выделение глюкагона определяется концентрацией сахаров в крови по принципу обратной связи. Выделение инсулина в кровь может начинаться в результате срабатывания опережающей связи: когда глюкоза еще находится в тонком кишечнике, местная эндокринная система желудочно-кишечного тракта до повышения концентрации сахаров в крови за счет влияния секретина и панкреозимина способна активизировать продукцию инсулина.

Концентрация глюкозы в крови существенно меняется в зависимости от типа пищи. При поступлении в организм углеводистых кормов повышение содержания инсулина способствует отложению питательных веществ в виде гликогена в печени и мышцах, жира — в жировых депо. Торможение секреции глюкагона и высокая концентрация глюкозы в крови предотвращают глюконеогенез, и большая часть аминокислот участвует в белковом синтезе. При преобладании в рационе белков и дефиците углеводов возникает угроза гипогликемии, что особо опасно для тканей мозга, использующих в качестве энергетического метаболита глюкозу.

Благодаря секреции глюкагона в этой ситуации повышается уровень глюкозы в крови.

При приеме пищи, богатой жирами, также необходима интенсификация секреции глюкагона. Активируя липазу, за счет расщепления триглицеридов повышается в крови уровень свободных жирных кислот, которые в печени превращаются в ацетилКоА и участвуют в синтезе глюкозы. В условиях голодания образование инсулина подавляется, а увеличивается влияние глюкагона. Жировая ткань подвергается липолизу, свободные жирные кислоты либо используются непосредственно в тканях, либо преобразуются в печени в кетоновые тела, также участвующие в энергетическом метаболизме. Расщепление гликогена до глюкозы обеспечивает бóльшую часть потребностей тканей мозга, и в последующем при продолжении голодания для обеспечения питательными веществами жизненно важных органов при совместном действии глюкагона, адреналина, АКТГ и кортикостероидов начинается расщепление белков тканей и образование глюкозы из аминокислот.

Таким образом, инсулин и глюкагон вместе осуществляют гормональный контроль обмена веществ. За счет изменения соотношения этих гормонов предотвращается расточительная трата питательных веществ после приема пищи: излишняя глюкоза не выводится с мочой, а запасается в виде гликогена и жиров. Между приемами пищи соотношение инсулин — глюкагон устанавливается таким образом, чтобы обеспечивались потребности жизненно важных органов. Интенсивные мышечные нагрузки вызывают выделение в кровь глюкагона, необходимого для срочного обеспечения мышечной ткани повышенным количеством глюкозы. Таким образом, при всей противоположности влияния этих гормонов на уровень глюкозы синергизм инсулина и глюкагона обеспечивает наиболее полное усвоение и окисление углеводов.

Совместная локализация инсулин- и глюкагон-продуцирующих клеток в пределах островка Лангерганса предопределяет наличие функциональной связи, которая проявляется в том, что глюкагон способен стимулировать секрецию инсулина, а выделяющийся из Д-клеток соматостатин тормозит секрецию и инсулина, и глюкагона. Наряду с соматостатином выделение инсулина тормозят физиологически активные вещества симпатического отдела вегетативной нервной системы и мозгового вещества надпочечников — адреналин и норадреналин. В то же время катехоламины оказывают стимулирующие воздействия на альфа-клетки поджелудочной железы, продуцирующие глюкагон.

12.7. ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Основными органами, продуцирующими половые продукты — *сперматозоиды и яйцеклетки*, являются гонады: семенники и яичники. Они способны осуществлять и функцию желез внутренней секреции — продуцировать гормоны стероидной и полипептидной природы. Стероидные половые гормоны подразде-

ляются на мужские (андрогены) — т е с т о с т е р о н, а н д р о с т е р о н и женские (эстрогены) — э с т р а д и о л, э с т р о н и э с т р и о л. В яичнике в определенные функциональные периоды на месте освободившегося от яйцеклетки фолликула развивается своеобразная эндокринная железа — желтое тело, которая продуцирует п р о г е с т е р о н и его аналоги.

Семенники. Осуществляют свою эндокринную функцию за счет интерстициальных (межуточных) клеток Лейдига, расположенных между семенными канальцами среди нежной соединительной ткани. Кроме тестостерона в семенниках жеребца, быка и кабана находятся эстрогены (эстрадиол и эстрон), которые выделяются сертолиевыми клетками стенки семенного канальца и, как принято считать, обеспечивают трофическую функцию развивающихся половых клеток. В синтезе андрогенов из холестерина и уксусной кислоты участвует КоА, из тестостерона при участии бета-гидроксидегидрогеназы образуются другие андрогены. Главный из андрогенов — тестостерон в 6...10 раз активнее андростерона и его аналогов. У самцов эти гормоны оказывают специфическое действие на развитие и функционирование органов размножения, созревание половых продуктов, развитие вторичных половых признаков и половое поведение.

Андрогены стимулируют основной обмен, синтез белков и развитие скелетных мышц, обеспечивая таким образом мощный анаболический эффект. Особенно активно они способствуют росту в период полового созревания. Свое влияние андрогены осуществляют, изменяя проницаемость клеточных мембран для предшественников белков — аминокислот и других энергетически значимых веществ за счет их быстрой утилизации. В организме уменьшается количество жира, изменяются обмен нуклеиновых кислот и функциональная активность рибосом, интенсифицируется белковый синтез и азотистый баланс становится положительным. Андрогены существенно влияют на функциональное состояние ЦНС и на высшую нервную деятельность. Половые гормоны необходимы для проявлений полового инстинкта самца и связанных с ним поведенческих реакций. Половозрелые самцы нередко ведут себя крайне агрессивно, особенно в брачный период. Экспериментальное введение самцам мужских половых гормонов повышает их агрессивность. Сильно выраженная агрессивность у самцов становится иногда препятствием для их хозяйственного использования. Удаление половых желез (кастрация) приводит к резкому изменению их поведения: буйные быки и жеребцы превращаются в спокойных и послушных волов и меринов, широко используемых в качестве тягловой силы. Благодаря кастрации добиваются изменения процессов метаболизма в направлении, благоприятном для хозяйственной деятельности: кабанчики-кастраты, кастрированные бараны — валухи, кастрированные петухи — каплуны быстрее откармливаются, мясо их вкуснее и нежнее, чем

у некастрированных самцов. Однако следует учитывать, что животные, кастрированные в раннем возрасте, медленнее набирают массу тела, что приводит к излишним затратам корма.

Регуляцию эндокринной функции семенников осуществляют гонадотропные гормоны передней доли гипофиза, хотя эти гормоны идентичны в мужском и женском организме, но названы они по функциям, характерным для женского организма. В организме самцов *фолликулстимулирующий* гормон ответствен за развитие семенных канальцев и сперматогенез, а *лютеинизирующий* гормон оказывает влияние на интерстициальную ткань, обеспечивая выработку тестостерона. Гонадотропная функция аденогипофиза находится под контролем гипоталамуса, в нейросекреторных клетках которого происходит синтез и выделение гонадотропин-рилизинг-фактора *люлиберина*, который поддерживает постоянную секрецию гонадотропных гормонов гипофиза. При повышении уровня тестостерона в крови отмечается снижение продукции люлиберина и лютеинизирующего гормона. Старение организма сопровождается угасанием функциональной активности мужских половых желез, поэтому у стареющих животных уменьшается концентрация рецепторов андрогенов в некоторых гормонзависимых органах, в том числе в предстательной железе. В этот период жизни в коре надпочечников продолжают вырабатываться половые гормоны.

Яичники. Представляют собой эндокринные железы и наряду с обеспечением условий для созревания половых клеток (яйцеклеток) способны вырабатывать половые гормоны. В репродуктивный период деятельность яичников по созреванию и выделению яйцеклеток носит циклический характер и в соответствии с этим существенно меняется и их эндокринная функция. Местом развития яйцеклеток в яичниках служит фолликул. Увеличение размеров фолликула начинается с роста ооцита; окружающие его фолликулярные клетки изменяют свою форму и становятся сначала кубическими, а затем и цилиндрическими. За счет дальнейшего размножения клеток фолликулярная оболочка (гранулеза) становится многорядной, внутри фолликула появляется постепенно увеличивающаяся полость — формируется пузырчатый фолликул (граафов пузырек). В период овуляции в стенке фолликула образуется отверстие и яйцеклетка выходит в брюшную полость и попадает в воронку яйцевода. После овуляции опустевший фолликул превращается в *желтое тело*, при спадении его стенок гранулеза сдвигается, образуя складки, а место выхода зарастает соединительной тканью. В ходе развития желтого тела на месте фолликула последовательно сменяют друг друга процессы пролиферации, васкуляризации, расцвета и обратного развития.

Женские половые гормоны — эстрогены образуются железистыми клетками внутренней теки фолликулов, звездчатыми клетками желтых тел и интерстициальными клетками, а также клетками гранулезы развивающихся фолликулов. Преимущественно вы-

рабатывается *эстрадиол* — наиболее активный гормон, в меньшей степени эстрон и эстриол. Эстрогены оказывают очень большое влияние на организм самки: значительно меняется обмен веществ, усиливается пролиферативная активность клеток ряда органов и возрастает возбудимость клеток ЦНС.

За счет влияния эстрогенов у неполовозрелых животных происходит развитие органов репродуктивной системы: рост яйцеводов, матки и влагалища. После достижения половой зрелости они ответственны за циклические изменения эндометрия, влагалища и наружных половых органов, характерные для подготовки к периоду овуляции. Одновременно с изменениями в половой системе в организме самки происходят определенные ритмические изменения обмена веществ, температуры тела и функционального состояния почти всех внутренних органов.

Продукция эстрогенов тесно связана с процессами роста и созревания фолликулов: эту фазу полового цикла принято называть *фолликулярной*. Вторую половину цикла определяет гормональная активность желтого тела, продуцирующего прогестерон: она называется *лютеиновой*. Под влиянием эстрогенов начинаются рост, расширение просвета и усиление сократительной активности яйцеводов. Значительно повышается кровенаполнение матки, начинается усиленный рост и быстрое размножение клеток эндометрия, развиваются маточные железы. В результате этих процессов матка значительно увеличивается в размерах, утолщаются ее мышечная стенка и слизистые оболочки. Эстрогены повышают возбудимость клеток миометрия (усиливают и учащают сокращения) и их чувствительность к окситоцину.

У самок многих видов животных эстрогены вызывают ороговение клеток влагалищного эпителия в период, предшествующий течке, т. е. совпадающий с периодом овуляции, когда самка допускает самца к спариванию. Полноценность гормональной подготовки к периоду овуляции можно выявить по цитологическим особенностям вагинального мазка.

Механизмы действия эстрогенов тесно связаны с изменением проницаемости клеточных мембран, активности ферментных систем и интенсивности нуклеинового обмена. В опытах на овариоэктомированных животных прослежена последовательность реакций, вовлекаемых в эти специфические анаболические превращения. Через 15 мин после введения эстрадиола в матке у овариоэктомированных мышей развиваются эффекты раннего действия эстрогенов: усиление скорости кровотока, возрастание окисления глюкозы, активация РНК-полимеразы, повышение уровня цАМФ, увеличение массы матки за счет задержки воды. Нарастание этих процессов происходит в течение 6...8 ч: через 24 ч начинается истинный рост матки, обусловленный усилением синтеза ДНК, увеличением активности всех видов РНК-полимераз и интенсивной клеточной пролиферацией. Ранние ответы на введение эстрогенов

34 — 3389

определяются главным образом транслокацией гормонорецепторного комплекса в ядро, а последующие — взаимодействием этого комплекса с хроматином ядра. Таким образом, первоначально в матке происходит накопление субстратов и энергии, необходимых для истинных реакций органа в виде интенсивного синтеза ДНК и белка, при достаточно длительном (не менее 6 ч) взаимодействии эстроген-рецепторного комплекса с акцепторными местами на хроматине. Синхронно с воздействием на органы репродуктивной системы эстрогены оказывают воздействие на ЦНС самки, вызывая состояние «охоты» и соответствующие половые рефлексы, характерные для фазы течки. Возникает состояние половой доминанты, при которой многие физиологические функции оказываются заторможенными.

Гормоны желтого тела — *гестагены* — представлены прежде всего *прогестероном* и его аналогами, которые могут синтезироваться клетками желтого тела, а также лютеинизирующими клетками гранулезы и внутренней теки фолликула. Прогестерон образуется также в корковом слое надпочечника и в плаценте. Физиологическое действие прогестерона тесно связано с подготовкой организма к беременности, регуляции процессов зачатия, имплантации оплодотворенной яйцеклетки и вынашивания беременности, родам и последующей лактации.

Прогестерон оказывает физиологическое действие в органах репродуктивной системы на фоне предварительного действия эстрогенов или в синергизме с ними. Однако вторая половина овариального цикла, которая связана с образованием и функционированием желтого тела, по состоянию органов размножения существенно отличается от предыдущей, фолликулиновой стадии. В матке прогестерон вызывает секреторные изменения эндометрия — в маточных железах начинается интенсивная секреция, направленная на создание благоприятных условий для сохранения в половых путях оплодотворенной яйцеклетки и ее внедрения (нидации) в слизистую оболочку матки. Под влиянием прогестерона эндометрий утолщается и становится более рыхлым, отвечая на механические или химические воздействия своеобразными опухолевидными разрастаниями (децидуомами). В последующем вследствие имплантации зиготы функциональная часть эндометрия превращается в децидуальную оболочку, часть которой в дальнейшем принимает участие в образовании плаценты. Эти структурные превращения также регулируются прогестероном: если удалить желтое тело, беременность прерывается. Присутствие прогестерона в крови самки необходимо для сохранения беременности до ее физиологического разрешения, так как он уменьшает сократительную деятельность матки, существенно снижая ее чувствительность к окситоцину. В ранние сроки беременности нарушение функции желтого тела и снижение продукции прогестерона приводят к внутриутробной гибели и резорбции плода, а в более

поздние сроки — к выкидышу или преждевременным родам. Введение прогестерона беременным самкам тормозит своевременное наступление родов и приводит к перенашиванию плода.

Если беременность не наступила, то желтое тело подвергается инволюции: дегенеративные изменения лютеиновых клеток в виде жирового перерождения, а окружающая их соединительная ткань превращается в плотную гиалиновую массу. Продукция прогестерона прекращается, и в организме начинается новый овариальный цикл. Небольшие количества прогестерона в синергизме с гонадотропными гормонами и тестостероном стимулируют овуляцию, тогда как большие дозы прогестерона, наоборот, тормозят секрецию гонадотропных гормонов в аденогипофизе и овуляция не происходит. Наличие небольших количеств прогестерона необходимо для того, чтобы эстрогены смогли обеспечить состояние течки и готовности к спариванию. Действие прогестерона в период установившейся беременности во многом определяет состояние доминанты беременности (гестационной доминанты), направленной на сохранение плода. Животное становится более осторожным, оберегая свое будущее потомство.

После предварительного воздействия эстрогенов в молочной железе под влиянием прогестерона начинает развиваться железистая ткань, формируются секреторные дольки и альвеолы.

Наряду со стероидными гормонами желтое тело в период расцвета продуцирует гормон *релаксин* — полипептид с молекулярной массой около 5000. Релаксин могут образовывать также эндометрий и ткани плаценты. Если в крови небеременных самок релаксин присутствует только в лютеиновую фазу полового цикла, то в период беременности его концентрация прогрессивно увеличивается, достигая максимума перед родами. Физиологическое значение релаксина заключается в облегчении родового акта в конце беременности. Он вызывает размягчение лонного сращения (симфиза), а непосредственно перед родами раскрытие канала шейки матки и резорбцию коллагеновых волокон и этим облегчает рождение детенышей. Вместе с этим релаксин повышает чувствительность миометрия к окситоцину.

Ингибин вырабатывается клетками семенных канальцев и содержится также в фолликулярной жидкости яичников. Главное физиологическое действие этого гормона состоит в торможении продукции гонадотропинов, особенно ФСГ в аденогипофизе. Эффект его действия приближается к воздействию высоких доз тестостерона и других анаболических стероидных гормонов.

Плацента. У млекопитающих плацента служит прежде всего для прикрепления и питания эмбриона, но обладает и эндокринной функцией. Некоторые гормоны — гормоны беременности — вырабатываются только при этом физиологическом состоянии, а другие по действию схожи с гормонами гипофиза или являются аналогами гормонов яичников и коры надпочечников.

Гонадотропин сыворотки крови жеребых кобыл (ГСЖК) вырабатывается эндометрием беременной матки лошади. В местах прикрепления ворсинок хориона формируются чашевидные образования, вырабатывающие желто-бурое студневидное вещество, содержащее большое количество гонадотропина. В период беременности ГСЖК проявляет лютеотропное действие, стимулирует выделение прогестерона желтым телом и плацентой. У многих видов млекопитающих введение ГСЖК удлиняет половой цикл, задерживает приход охоты до следующего цикла. У коров и овец ГСЖК способен вызвать множественную овуляцию с выходом нескольких зрелых яйцеклеток, что особенно важно при трансплантации эмбрионов.

Плацентарные эстрогены вырабатываются плацентой млекопитающих преимущественно во второй половине беременности (у лошади после 200 сут жеребости); в этот период даже удаление яичников не вызывает снижения эстрогенов в крови и моче. Плацента приматов продуцирует *эстрон*, *эстрадиол* и главным образом *эстриол*; лошади — *эквилин* и *эквиленин*, причем синцитий хориона, очевидно, является единственным местом трофобласта, в котором может осуществляться синтез стероидных гормонов.

Плацентарный прогестерон. У многих млекопитающих (приматы, хищники, грызуны) плацента вырабатывает достаточное количество прогестерона для того, чтобы обеспечить сохранение беременности и нормальное вынашивание плода после инволюции или даже удаления желтых тел яичников.

Плацентарный лактотропин, или плацентарный лактогенный гормон (ПЛГ), плацентарный пролактин, — функциональный аналог СТГ и ЛТГ, выделяемых аденогипофизом, имеющим сходное влияние на обмен веществ, т. е. развивается положительный азотный баланс, в крови увеличивается концентрация свободных жирных кислот, интенсифицируется синтез белков. Плацентарный лактогенный гормон стимулирует рост и развитие молочных желез, подготовку их к лактации. В плаценте могут продуцироваться и аналоги других гипофизарных тропных гормонов — тиротропина, кортикотропина, меланотропина и др.

12.8. ТИМУС

Тимус (вилочковая железа) — это единственное внутреннее лимфоэпителиальное образование, в котором по морфологическим критериям выделяют 4 зоны: лимфопролиферативную или субкортикальную; внутреннюю коркового вещества; кортикомедуллярную границу; мозговое вещество. В корковом веществе основу функциональной стромы составляет эпителиальный цито-

ретикулум и в меньшей степени мезенхимальные клетки. Наиболее функционально активные клетки стромы присутствуют и в мозговом веществе. В целом цитоархитектоника тимуса призвана обеспечить контакт лимфоидных элементов, поступающих из костного мозга, и стромальных клеток, ответственных за их дальнейшие превращения.

Представления о тимусе как эндокринном органе обоснованы данными экспериментов по экстирпации этого органа и наблюдавшимся при этом существенным нарушениям жизнедеятельности оперированных животных. В настоящее время, когда роль тимуса в судьбе Т-лимфоцитов в основном расшифрована и выявлены основные периоды функционального становления лимфоидных стволовых клеток костного мозга, особый интерес представляют гуморальные факторы, регулирующие премитотический, внутримитотический и постмитотический периоды созревания этих клеток. К этим факторам, несомненно, относятся физиологически активные вещества, обеспечивающие поступление костномозговых клеток в тимус (хоминг-эффект) и внутримитотический период «тимического обучения» Т-лимфоцитов. В ходе этого обучения Т-лимфоциты, как наиболее представительная популяция иммунокомпетентных клеток, реализуют программу, позволяющую развивать способности к распознаванию чужеродных антигенов, установить пределы аутотолерантности, обеспечить проявление специфической иммунологической функции. Постмитотический период развития системы Т-лимфоцитов тимус обеспечивает и контролирует при помощи мигрирующих из него «обученных» Т-лимфоцитов и выделяемых в кровь дистантных гормональных факторов.

Тимус, как центральный орган иммунитета, одновременно является эндокринным и «цитокринным» (продуцирующим клетки) органом. Выполняя эндокринную функцию, тимус продуцирует широкий спектр гормонов, предназначенных как для внутриорганного (эндотимического) применения, так и на «экспорт». Как орган — продуцент иммунокомпетентных клеток тимус получает из костного мозга примитивные стволовые клетки, а выпускает зрелые Т-лимфоциты, заселяющие в последующем периферические лимфоидные образования. Для осуществления этого превращения на внутритимической стадии необходимо взаимодействие клеточных и гуморальных факторов микроокружения тимуса. Это взаимодействие обеспечивается за счет присутствия специализированных эпителиальных клеток «нянек», которые способны и продуцировать гормональные вещества, и обратимо поглощать незрелые клетки, заботливо покрывать их своей плазматической мембраной и включать их внутрь себя, обеспечивая прохождение последовательных этапов дифференцировки.

Способность клеток эпителия тимуса образовывать вещества с гормональной активностью соответствует последовательности, в

которой они участвуют при дифференцировке Т-лимфоцитов в тимусе. Первым гормональным фактором, действующим внутри тимуса на костномозговые предшественники Т-лимфоцитов, является *тимопоэтин*, затем β-3- и β-4-тимозины, α-1, α-5, α-7-*тимозины*, которые, осуществляя свое влияние, обеспечивают восприимчивость дифференцирующихся клеток тимическому сывороточному фактору (ТСФ). ТСФ в соединении с цинком представляет активную форму фактора, названную *тимулин*. Вероятно, определенное количество гормонов, образуемых эпителиальными клетками тимуса, участвует в «обучении» поступивших в него костномозговых клеток в течение всей жизни организма, но эта способность с возрастом резко сокращается в количественном и, возможно, качественном отношении, ограничиваясь образованием гормонов только для внутритимического потребления.

Система иммунитета и его центральная железа — тимус тесно связаны с деятельностью нейроэндокринной системы организма. Известно модулирующее влияние различных эндокринных желез — эпифиза, гипофиза, коркового вещества надпочечников и гонад — на интенсивность гормонопоэза в тимусе. В свою очередь, тимус оказывает влияние на функции этих эндокринных органов. После тимэктомии корковое вещество надпочечников гипертрофируется, а адреналэктомия снижает продукцию и повышает реализацию гормонов тимуса. Гормоны коркового вещества надпочечников необходимы для распределения тимических факторов между тимусом, селезенкой и лимфоузлами (нормальное соотношение соответственно 3 : 2 : 1), которое после удаления надпочечников возможно лишь при комплексной заместительной терапии. Гормон мозгового вещества надпочечника адреналин вызывает инволюцию клеточного состава коркового и мозгового вещества тимуса.

Эпителиальные клетки тимуса и Т-лимфоциты имеют рецепторы к половым гормонам (эстрогенам, андрогенам и прогестерону), причем совокупность различных половых гормонов может снижать продукцию и реализацию гормонов тимуса, поэтому после кастрации интенсивность гормонопоэза повышается. Удаление щитовидной железы существенно снижает как продукцию, так и реализацию гормонов тимуса, тогда как введение тироксина восстанавливает уровень циркулирующих тимических факторов даже у старых животных. Влияние щитовидной железы на тимус имеет выраженную обратную связь: выделены тимотиреоидный и антитиреоидные факторы тимуса. Несомненно и влияние эпифиза: изменяется число эпителиальных клеток тимуса и значительно усиливается их функция. Поддержание полноценного микроокружения в тимусе существенно зависит от продукции гормонов гипофиза. После гипофизэктомии наступает быстрая инволюция тимуса, тогда как введение отдельных аденогипофизарных гормонов может вызывать различные эффекты: СТГ вызывает гипертрофию тимуса, а АКТГ — атрофию. Атрофическое влияние оказывает и гонадотропный гормон, но его

действие реализуется через гонады и после кастрации не проявляется. Таким образом, гормонопродуцирующая функция тимуса неотрывно взаимосвязана с эндокринной системой организма.

12.9. ЭПИФИЗ

Эпифиз (пинеальная, или шишковидная, железа) — нейроэндокринный отдел головного мозга, и у большинства млекопитающих животных представляет собой плотное образование, располагающееся в борозде между передними буграми четверохолмия. Входя в состав эпиталамуса, эпифиз связан посредством двух комиссур с габенулярным ядром и субкомиссуральным органом. Эпифиз окружен соединительнотканной оболочкой, от которой отходят внутрь прослойки, разделяющие паренхиму на отдельные дольки. Преобладающими клетками эпифиза являются *пинеалоциты* — это крупные клетки с бледной цитоплазмой, развитым гранулярным эндоплазматическим ретикулумом и комплексом Гольджи и многочисленными митохондриями. Пинеалоциты имеют крупные, богатые хроматином ядра с крупными ядрышками. Их ветвящиеся длинные отростки, как правило, заканчиваются на базальной пластинке перикапиллярного пространства. В цитоплазме пинеалоцитов наряду с осмиофильными включениями присутствуют лизосомоподобные тельца, везикулы и липидные капли. Отростки и их терминали содержат большое количество секреторных гранул с плотным центром и прозрачных везикул, подобных тем, которые выявляются в других нейроэндокринных клетках. В некоторых отростках наблюдаются агрегаты сливающихся секреторных гранул, что может быть своеобразной формой депонирования физиологически активных продуктов. Пинеалоциты имеют все необходимые для секреторного процесса органоиды и, очевидно, могут синтезировать гормоны как индольной, так и полипептидной природы. Эти вещества выделяются из окончаний отростков путем экзоцитоза и, пройдя через перикапиллярное пространство и эндотелий, проникают в просвет кровеносных сосудов. Возможно, что некоторые отростки пинеалоцитов достигают пинеальной бухты третьего мозгового желудочка и выделяют содержимое секреторных везикул в спинномозговую жидкость.

Эпифиз млекопитающих — полноценный нейроэндокринный орган, продуцирующий нейрогормоны индольной природы — *мелатонин* и *серотонин*, а также полипептидные нейрогормоны, например *вазотоцин*. Известно, что серотонин под влиянием фермента гидрооксииндол-О-метилтрансферазы превращается в мелатонин, причем этот процесс происходит в темноте (ночью), а синтез серотонина, напротив, на свету. Ферментом, лимитирующим скорость образования мелатонина, является N-ацетилтрансфераза (NAT). Норадреналин, освобождающийся в темное время

суток из терминалей волокон, приходящих в эпифиз из верхнего шейного ганглия, взаимодействует с β_1-адренорецепторами, в результате чего активируется аденилатциклаза и начинается накопление цАМФ, стимулирующего процессы транскрипции и трансляции NAT. Молекулярные механизмы циркадного синтеза мелатонина путем ритмической транскрипции интенсивно изучаются. Если раньше мелатонин рассматривали в качестве главного гормона эпифиза, то новейшие исследования показывают, что мелатонин выполняет роль локального фактора в пределах самого эпифиза, а функционально активными гормонами являются пептиды, секретируемые в кровоток и спинномозговую жидкость.

Мелатонин в пинеалоцитах стимулирует включение аминокислот в белки, активирует систему микротрубочек и вызывает снижение числа секреторных гранул в отростках пинеалоцитов. Таким образом, сложные процессы биосинтеза различных биологически активных веществ в пинеалоцитах находятся под влиянием различных сигнальных молекул и нейрональных элементов. Анализ взаимоотношений эпифиза с гипоталамо-гипофизарной системой, основанный на результатах экспериментальной эпифизэктомии и гипофизэктомии, позволяет предположить существование и эпиталамо-эпифизарной системы как параллельного дублирующего механизма регуляции периферических эндокринных желез, которые присущи эпифизу только в экстремальных условиях.

В обычных условиях эпифиз, очевидно, участвует в регуляции и координации биоритмов организма, контролируя деятельность гипоталамо-гипофизарной системы и других структур мозга. Эпифиз связан со зрительным, слуховым, температурным и другими анализаторами, позволяющими оценить смену сезонов года и своевременно обеспечить изменение функциональных систем организма, ответственных за осуществление репродуктивной функции (половой сезон, гон), адаптации (линька, накопление жировых запасов, холодовой анабиоз) и т. п. Гормоны эпифиза повышают функциональную активность иммунной системы, нормализуют ряд возрастных нарушений углеводно-липидного обмена, предупреждают развитие спонтанных и индуцируемых канцерогенами и ионизирующим излучением новообразований.

12.10. ТКАНЕВЫЕ ГОРМОНЫ

Принципы тканевой (локальной) гормональной регуляции несколько отличаются от общей схемы эндокринных процессов, предполагающей выделение в кровь или лимфу физиологически активных веществ, их перенос в различные отделы организма, узнавание соответствующим рецептором и развитие эффекторной реакции. Наряду с поступлением физиологически активного

вещества во внутреннюю среду организма (эндокринный принцип регуляции) возможны и альтернативные пути влияния гуморальных веществ. До возникновения сосудистых систем, обеспечивающих сравнительно быстрое передвижение тканевых жидкостей из одной части тела в другую, физиологически активные вещества, вырабатываемые клетками, оказывали сильные влияния главным образом на ближайшие клетки, осуществляя тем самым принцип «паракринной» регуляции. Эта, очевидно, эволюционно более древняя форма регуляторных взаимоотношений остается действующей и у высших животных, когда необходима локальная клеточная реакция.

Система тканевых гормонов, или система регулирующих факторов, обладает характерными для гормонов свойствами. В большинстве случаев тканевые гормоны имеют пептидную или полипептидную структуру и их взаимодействие с эффекторными клетками подчиняется принципам гормонорецепторного взаимодействия. Это в первую очередь относится к ростовым факторам (веществам пептидной и белковой природы), основная биологическая роль которых сводится к специфическому стимулированию синтеза ДНК и пролиферации клеток. Современные методы исследования позволили выделить, очистить, идентифицировать целый ряд ростовых факторов, что необходимо для расшифровки механизмов их действия. Интерес к ростовым факторам еще более возрос, когда оказалось, что некоторые из них непосредственно или через структуру рецепторов имеют ярко выраженную близость с белками — продуктами онкогенов.

Наиболее вызывают интерес и интенсивно изучаются эпидермальный фактор роста (ЭФР), фактор роста фибробластов (ФРФ), фактор роста, выделяемый тромбоцитами (ФРВТ), инсулиноподобные ростовые факторы I и II (соматомедины), трансформирующие ростовые факторы типа альфа и бета (ТРФ), интерлейкины и фактор роста нервов (ФРН). По молекулярной массе и структуре ростовые факторы представляют гетерогенную группу. Некоторые из них (ЭФР, ТФР, инсулиноподобные ростовые факторы) являются одноцепочечными полипептидами с молекулярной массой 6000...7000. Другие ростовые факторы (ФРВТ и ТФР) — двухцепочечные белки (гликопротеины) с молекулярной массой порядка 30 000. Некоторые ростовые факторы очень специализированы: например, мишенью действия интерлейкина-2 являются только Т-лимфоциты. ЭФР, ФРФ, ФРВТ имеют широкий спектр клеток-мишеней, среди которых главным образом представлены различные клеточные популяции (клетки эпидермиса, секреторного эпителия, сосудов и т. д.), способные к самообновлению. В результате специфического взаимодействия ростового фактора и клеточного рецептора активируется комплекс клеточных реакций, наиболее важные из которых обусловливаются активацией экспрессии определенных генов — регуляторов пролиферации, обеспечивающих

прохождение клеткой клеточного цикла (от деления до деления или от состояния покоя до деления).

Естественно, что таких генов должно быть немного и только ростовые факторы могут воздействовать на них. В противном случае рост ткани и пролиферация клеток могут стать неуправляемыми. В этой связи особое значение приобретают процессы передачи сигнала с мембранного рецептора, специфически связывающего ростовой фактор, к клеточному ядру. Структура мембранного рецептора представляет собой гликопротеин, состоящий из 1186 аминокислот, соединенных с углеводами. Пространственная организация полипептидной цепи предполагает наличие двухлопастной структуры внешней части рецептора, образующего своеобразную «клешню» для захвата лиганда ростового фактора. Дальнейшая судьба комплекса фактор + рецептор включает рецептор-опосредованный эндоцитоз, рассмотренный нами в начале главы, последовательное перемещение его внутри клетки: этот комплекс разделяется на низкомолекулярные составляющие и включается митогенный эффект на уровне клеточного ядра. Таким образом, регуляция пролиферативных процессов связана со сложной системой передачи регуляторных влияний, призванной исключить ошибки считывания, также как это происходит с эффектами таких гормонов, как инсулин, пролактин и СТГ.

В лизосомах происходит деградация ростового фактора до низкомолекулярных продуктов, которые способны воспроизводить внутриядерные эффекты, обеспечивающие переход клетки от состояния покоя к пролиферации. Факторы, регулирующие этот переход, разделяются на два типа: *индукторы*, создающие компетентность клеток к синтезу ДНК, и *промоторы*, поддерживающие это состояние и переводящие его на «рельсы» синтеза ДНК. Наиболее сильным индуктором оказался фактор роста, выделяемый тромбоцитами. К промоторам — факторам прогрессии относятся инсулин и инсулиноподобные факторы роста (соматомедины) и эпидермальный фактор роста. Реализация внутриядерных эффектов ростовых факторов опосредуется через синтез новых белков клетками, что является решающим звеном в подготовке к входу клетки в фазу синтеза ДНК. Существование промотор-специфичных транскрипционных факторов белковой природы, узнающих определенные последовательности нуклеотидов и обеспечивающих считывание определенных генов, позволяет предполагать, что и экспрессия генов под действием ростовых факторов проходит по сходному механизму.

Во многих тканях образуются биологически активные вещества гормональной природы, которые призваны влиять прежде всего на свое клеточное окружение. Но их влияние оказывается значимым и для других органов и систем: целая группа гормонов полипептидной природы образуется в пищеварительном

тракте (гастрин, секретин, холецистокинин-панкреозин, ВИП и др.) или в почке (ренин, медуллин, эритропоэтин) и оказывает свое влияние на другие органы. Особенности функционирования этих эндокринных систем рассмотрены в соответствующих разделах учебника.

К системе тканевых биологически активных веществ относятся *простагландины* — производные ненасыщенных жирных кислот полиенового ряда. Эти соединения, присутствующие во всех органах и тканях, впервые были выделены из предстательной железы и спермы человека и животных. На основании химической структуры простагландины делят на четыре группы: PgA, PgB, PgE, PgF. Некоторые простагландины синтезируются из свободной арахидоновой кислоты, высвобождающейся из фосфолипидов под воздействием фосфолипазы, затем фермент циклооксигеназа превращает арахидоновую кислоту в циклические эндоперекиси, которые превращаются в целый ряд простагландинов серии Е (PgE_2), простациклин (PgI_2). Простагландины могут быть производными других ненасыщенных жирных кислот (например, простановой) и отличаться по своей химической структуре.

Основное место локализации простагландинов с клеточной или митохондриальными мембранами и их внутриклеточные эффекты тесно связаны с изменением уровня внутриклеточных медиаторов цАМФ и цГМФ за счет преимущественного влияния либо на аденилатциклазу, либо гуанилатциклазу. В результате складывающегося в клетке спектра простагландинов они могут оказывать разностороннее, а иногда и противоположное действие: могут и сужать, и расширять кровеносные сосуды, вызывать расслабление или спазм бронхов. Продукция простагландинов необходима для поддержания сократительной активности гладкой мускулатуры кишечника. Высокая чувствительность миометрия к некоторым простагландинам отмечена даже в период беременности, когда ответ на другие стимулирующие вещества значительно снижен. Благодаря влиянию простагландинов в конце полового цикла желтое тело подвергается инволюции и у самки начинается новый половой цикл. За счет введения синтетических простагландинов и регуляции полового цикла можно добиться синхронизации течки и охоты у сельскохозяйственных животных, что имеет практическое значение для воспроизводства. У самцов простагландины повышают синтез лютропина и тестостерона, в связи с чем увеличиваются объем эякулята и содержание в нем спермиев; оказывают расширяющее действие на сосуды полового члена, что способствует полноценной эрекции, и вызывают сокращения гладкой мускулатуры семявыводящих путей. За счет высокого содержания простагландинов в семенной жидкости создаются благоприятные условия для передвижения спермиев в половых путях самки.

12.11. ГОРМОНЫ И ПРОДУКТИВНОСТЬ ЖИВОТНЫХ

Регуляция физиологических процессов, роста и продуктивности сельскохозяйственных животных всегда осуществляется комплексно, в соответствии с возрастом животного и адекватно окружающей организм обстановке. При участии нервной системы гормоны оказывают коррегирующее влияние на развитие, дифференцировку и рост тканей и органов, стимулируют воспроизводительные функции, процессы метаболизма и продуктивность. Как уже упоминалось в предыдущих разделах, одни и те же гормоны могут оказывать свое влияние на различные физиологические процессы, а гормоны, продуцируемые в различных органах, могут выступать как синергисты или антагонисты. Особенности обмена веществ, обусловленные гормональным влиянием, во многом зависят от интенсивности их образования и выделения в кровь, продолжительности срока действия, скорости распада и состояния рецепторного аппарата клеток.

Железы внутренней секреции служат эфферентным звеном различных функциональных систем и их деятельность динамически изменяется в ходе приспособительных реакций организма, направленных на то, чтобы обеспечить большую эффективность функционирования организма. Следует учитывать, что гомеостаз, как постоянство условий внутренней среды, носит характер не статического, а динамического равновесия, активно поддерживаемого на оптимальном для данного функционального состояния уровне. В этом случае соотношение концентраций различных гормонов, их взаимовлияние определяют *гормональный статус*, складывающийся на определенный период, — оптимальные концентрации гормонов в крови животных.

Для роста молодняка наиболее важным является регулирующее действие СТГ. Под влиянием этого гормона существенно меняются метаболические процессы: в клетках улучшается использование азота, усиливается синтез белков и других веществ, стимулируется пролиферативная активность, активизируется образование компонентов скелета (соединительной ткани и костей), ускоряется расщепление депонированных жиров и гликогена для оптимизации энергетического обеспечения роста. Действие СТГ проходит в синергизме с другими гормонами: инсулин, влияя на углеводный обмен, регулирует образование гликогена в печени и мышцах и стимулирует превращение углеводов в жиры. В период активного роста организма выраженным анаболическим действием обладают тиреоидные гормоны, которые способны существенно менять основной обмен, дифференцировку и рост тканей. Анаболическое действие характерно и для андрогенов: они улучшают использование питательных веществ из корма, стимулируют синтез ДНК и белков в мышцах и других тканях, а также активизируют процессы метаболизма, ответственные за снабжение растущего организма

энергией. Эстрогены способствуют усвоению корма и усилению роста животных, активизируя генетический аппарат клеток, стимулируя образование РНК, клеточных белков и ферментов. Некоторым анаболическим действием обладает и прогестерон, повышающий эффективность использования корма, особенно у беременных животных.

При оценке гормонального статуса необходимо учитывать уровень гормонов, ответственных за катаболические процессы: из группы кортикостероидов особо значимы глюкокортикоиды, участвующие в регуляции обмена веществ, влияющие на рост и формирование тканей и органов. Принимая активное участие в приспособительных реакциях организма при действии стрессовых факторов, они обеспечивают большую функциональную подвижность, в результате этого животные растут и развиваются интенсивнее.

Процесс лактации, как важнейший аспект продуктивности, комплексно регулируется нервной и эндокринной системами. В частности, на ход подготовки молочной железы к лактации существенно сказывается воздействие гормонов половых желез. Эстрогены стимулируют пролиферативные процессы и образование протоков, а прогестерон ответствен за развитие паренхимы и дифференцировку секреторных клеток. Сочетанное влияние эстрогенов и регулирующих факторов гипоталамуса — гонадолиберина и тиролиберина усиливает синтез и поступление в кровь аденогипофизарных гормонов пролактина и СТГ, синергически стимулирующих лактацию. Пролактин усиливает пролиферативные процессы в развивающемся органе, а при наступлении лактации — секрецию альвеолярного эпителия. Соматотропин способствует развитию молочной железы, а в период лактации обеспечивает повышение содержания жира и лактозы в молоке. Инсулин — типичный анаболический гормон, стимулирует лактацию, влияя на углеводный, белковый и жировой обмены. Гормоны щитовидной железы — тироксин и трийодтиронин усиливают секрецию молока в результате активации ряда ферментов и интенсификации обмена нуклеиновых кислот, особенно способствуют использованию летучих жирных кислот и продукции молочного жира. Кортикотропин и глюкокортикоиды совместно с СТГ и пролактином обеспечивают необходимый запас аминокислот, что положительно сказывается на синтезе белков молока. Таким образом, для обеспечения высокого уровня лактации необходимо соответствующее комплексное воздействие вышеперечисленных гормонов и поддержание этого гормонального статуса на протяжении всей лактации.

Для достижения высокой шерстной продуктивности необходимо участие тироксина, инсулина и особенно СТГ, который стимулирует развитие волосяных фолликулов и образование волосяных волокон. Напротив, пролактин, а также гормоны коры и мозгового вещества надпочечника подавляют рост волос.

Таким образом, определение гормонального статуса оказывается крайне необходимым для оценки обмена веществ и продуктивности с учетом возраста, пола, породы, условий кормления и содержания животных. Это прежде всего следует учитывать для обеспечения наиболее эффективной селекционной деятельности. Наиболее перспективные в генетическом и продуктивном отношении животные обладают особым гормональным статусом, и в этом проявляется широкий диапазон биологических эффектов на молекулярном, клеточном, тканевом и системном уровнях. Новые перспективные методы определения беременности по уровню прогестерона в крови позволяют снизить яловость животных или избежать ошибочное повторное осеменение.

В арсенал ветеринарного врача входит большое количество гормональных препаратов как естественного происхождения, так и синтетических. Гормональные препараты могут быть задействованы при трансплантации эмбрионов — новом направлении, призванном увеличить темпы генетического улучшения молочного стада. При внедрении промышленных технологий в животноводстве возникает насущная необходимость управления половыми циклами у самок различных видов животных: синхронизация половых циклов позволяет планировать и в более сжатые сроки проводить искусственное осеменение при меньших затратах труда и средств, а из одновозрастного потомства легче формировать производственные группы. При использовании гормональных препаратов, влияющих на состояние репродуктивных органов, можно увеличивать число созревающих фолликулов и добиваться многоплодия.

Благодаря анаболическим свойствам половые гормоны все шире применяют для стимуляции мясной продуктивности. Применение антитиреоидных препаратов, уменьшающих интенсивность окислительных процессов, оказалось выгодным для тех видов животных, у которых накопление жира в мышечной ткани повышает качество продукции. Ряд гормонов, в частности соматотропин с его широким спектром воздействия на метаболические процессы, способствуют повышению молочной продуктивности.

Следует учитывать, что некоторые растения вырабатывают биологически активные вещества, аналогичные гормонам животных, — фитогормоны, которые, поступая с кормом, могут действовать как эстрогены, антиэстрогены, антигонадотропины и антитиреоидные вещества. Переизбыток эстрогенов вызывает у самок сдвиг гормонального баланса, тормозит лактацию и нарушает функции воспроизводства. Антиэстрогены действуют сходно с прогестероном и за счет влияния на продукцию гонадотропных гормонов вызывают снижение плодовитости или рождение ослабленного потомства. Антигонадотропины растительного происхождения тормозят в основном синтез фолликулостимулирующего гормона, в связи с чем у самок нарушается течение половых циклов и прекращается овуляция, а у самцов подавляются функции

семенников. Антитиреоидные вещества вызывают гипофункцию щитовидной железы, и, как следствие, молодняк отстает в росте и развитии, а у взрослых животных возникают дисфункция яичников, аборты и задержание последа. В результате нарушения функции щитовидной железы телята могут рождаться с зобом и оказываться нежизнеспособными; у лактирующих животных антитиреоидные вещества поступают из корма в молоко.

При использовании в качестве корма растений, богатых фитогормонами, необходимо учитывать их вид, содержание в различных растениях, допустимые дозы скармливания и возможные отрицательные последствия у животных после употребления в повышенных количествах. Следует учитывать, что у жвачных животных под действием микрофлоры рубца может происходить деметилирование эстрогенов и образование более активных производных — гепистеина и даидзеина.

Нарушение правил применения гормональных препаратов, как, впрочем, и других лекарственных веществ у животных, может вызывать ятрогенные болезни. Они могут быть следствием передозировки, изменения технологии приготовления, неправильного введения препаратов, неучтенной индивидуальной повышенной чувствительности и непереносимости животными отдельных гормонов. Предупредить эти неприятные последствия можно, только тщательно соблюдая все ветеринарные требования, а перед массовой обработкой животных необходимо выборочно проверять индивидуальную чувствительность к препаратам.

Глава 13

ФИЗИОЛОГИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

●

Физиология центральной нервной системы (ЦНС) — важнейший стержневой раздел физиологической науки, так как ЦНС влияет на все процессы в организме и в то же время сама подвергается воздействию каждого из них.

ЦНС объединяет все процессы, происходящие в организме, определяет поведение животного и его взаимоотношения с окружающей средой. Развиваясь в процессе этих взаимодействий более, чем какая-либо другая система организма, она играет важнейшую роль в эволюционном развитии всех его функций.

Благодаря усовершенствованию старых и применению новых методов исследования физиология ЦНС обогатилась многими новыми фактами, которые открыли путь для перехода от гипотез относительно механизмов деятельности мозга к прямому и точному их изучению. Благодаря использованию в нейрофизиологии таких новых экспериментальных методов, как микроэлектронная регистрация потенциалов, электронная микроскопия, микробиохимические исследования в сочетании с математическим и физическим моделированием, их компьютерной обработке, получены обстоятельные данные о распространении нервного импульса, трансмембранных ионных токах, природе синаптической передачи, роли нейроглии в регуляции состава внутримозговой межклеточной среды и в генерации длительных колебаний электрических потенциалов мозга и др.

ЦНС присущи такие функции, как восприятие афферентных (центростремительных) импульсов, возникающих при раздражении рецепторов, расположенных во всех органах и тканях; анализ и синтез этих раздражений и формирование потоков эфферентных (центробежных) импульсов, либо вызывающих, либо прекращающих деятельность периферических органов, либо поддерживающих их тонус. ЦНС обеспечивает индивидуальное приспособление организма к окружающей среде соответственно его потребностям, наиболее совершенное координирование деятельности всех систем, органов и тканей.

Эти сложнейшие и жизненно важные процессы осуществляются с помощью нервных клеток — нейронов, специализированных на восприятии, хранении и передаче информации и объединенных в специфически организованные нейронные цепи и центры, составляющие различные функциональные системы мозга.

13.1. НЕЙРОНЫ И СИНАПСЫ

В основе современного представления о структуре и функции ЦНС лежит нейронная теория. Нервная система построена из двух типов клеток: нервных и глиальных, причем число последних в 8...9 раз превышает число нервных. Однако именно нейроны обеспечивают все многообразие процессов, связанных с передачей и обработкой информации.

Таким образом, структурно-функциональная единица ЦНС — нервная клетка, или н е й р о н. Отдельные нейроны, в отличие от других клеток организма, действующих изолированно, «работают» как единое целое. Их функции заключаются в передаче информации (в форме сигналов) от одного участка нервной системы к другому, в обмене информацией между нервной системой и различными участками тела. При этом передающие и принимающие нейроны объединены в нервные сети и цепи.

В нервных клетках происходят сложнейшие процессы обработки информации. С их помощью на внешние и внутренние раздражения формируются ответные реакции организма — р е ф л е к с ы.

Нейроны обладают рядом признаков, общих для всех клеток тела, независимо от местонахождения и функций. Любой нейрон имеет плазматическую мембрану, определяющую границы индивидуальной клетки. Нейрон взаимодействует с другими нейронами или улавливает изменения в локальной среде с помощью мембраны и заключенных в ней молекулярных механизмов. Стоит отметить, что мембрана нейрона значительно прочнее, чем других клеток.

Все, что заключено внутри плазматической мембраны (кроме ядра), называется цитоплазмой. Здесь содержатся цитоплазматические органеллы, необходимые для существования нейрона и выполнения им своей работы. Митохондрии обеспечивают клетку энергией, используя сахар и кислород для синтеза специальных высокоэнергетических молекул, расходуемых клеткой по мере надобности. Микротрубочки — тонкие опорные структуры — обеспечивают поддержание определенной формы нейрона. Сеть внутренних мембранных канальцев, с помощью которых клетка распределяет химические вещества, необходимые для ее функционирования, называется эндоплазматическим ретикулумом.

Различают два вида эндоплазматического ретикулума: шероховатый и гладкий. Мембраны *шероховатого* (гранулярного) усеяны рибосомами, необходимыми клеткам для синтеза секретируемых ими белковых веществ. Обилие элементов шероховатого ретикулума в нейронах характеризует их как клетки с весьма интенсивной деятельностью. Другой вид плазматического ретикулума — *гладкий*, называемый также аппаратом Гольджи, упаковывает вещества, синтезированные клеткой, в специальные «мешочки», построенные из мембран гладкого ретикулума. Задача этой органеллы нейрона заключается в переносе секретов к поверхности клетки.

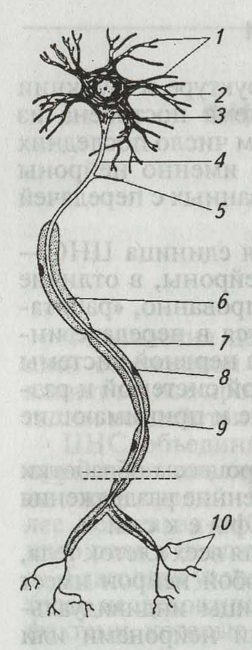


Рис. 13.1. Схематическое изображение нейрона (пропорции изменены):

1 — дендриты; *2* — тело клетки; *3* — аксонный холмик; *4* — аксон; *5* — коллатераль аксона; *6* — миелиновая оболочка; *7* — шванновская оболочка; *8* — ядро шванновской клетки; *9* — перехват Ранвье; *10* — концевые разветвления аксона, лишенные миелиновой оболочки

В центре цитоплазмы находится ядро, в котором, как и у всех клеток с ядрами, содержится генетическая информация, закодированная в химической структуре генов. В соответствии с этой информацией полностью сформированная клетка синтезирует специфические вещества, которые определяют ее форму, химизм и функцию. Однако в отличие от большинства других клеток тела зрелые нейроны не могут делиться. Поэтому генетически обусловленные химические элементы любого нейрона должны обеспечивать сохранение и изменение функций на протяжении всей его жизни. В крупных нейронах ядро занимает четверть или треть их тела. Входящие в его состав ядрышки участвуют в снабжении клетки рибонуклеиновыми кислотами и белками (в мотонейронах, например, при двигательной активности животного ядрышки значительно увеличиваются в размерах).

Вместе с тем нейроны в отличие от других клеток организма кроме тела (сомы) имеют отростки (рис. 13.1). Многочисленные чувствительные короткие древовидно-разветвленные отростки — д е н д р и т ы (гр. дерево) служат своеобразными входами, через которые сигналы поступают в нервную клетку. Они имеют шероховатую поверхность, обусловленную небольшими утолщениями — шипиками, словно бусинки, нанизанными на дендрит. Благодаря этому увеличивается поверхность нейрона и максимально повышается сбор информации.

Выходом нейрона является отходящий от гена длинный гладкий отросток — а к с о н (от гр. axis — ось), который передает нервные импульсы другой нервной клетке или рабочему органу. Аксоны многих нейронов покрыты миелиновой оболочкой, образованной шванновскими клетками, многократно (10...65 слоев) «намотанными» подобно изоляционной ленте вокруг ствола аксона. Однако муфты шванновских клеток, надетые на аксон, не соприкасаются друг с другом. Между ними остаются узкие щели — перехваты Ранвье, благодаря которым нервное волокно непосредственно соприкасается с внеклеточной жидкостью. Поэтому в нервной системе млекопитающих животных волна нервного им-

пульса распространяется не плавно, а скачками (сальтаторно) от одного перехвата к другому, что весьма ускоряет процесс продвижения импульса.

Начальная часть аксона — начальный сегмент в месте выхода из тела клетки (область «аксонного холмика») лишена миелиновой оболочки, а его мембрана обладает высокой возбудимостью. Поэтому ее называют пусковой зоной, так как именно отсюда начинается возбуждение нейрона.

Для осуществления внутримозговых связей нужны очень длинные отростки; аксоны выходят за пределы ЦНС и следуют к мышцам, железам, внутренним органам. Собранные в пучки, они образуют н е р в ы. Длина аксонов, идущих на периферию, зависит от размера животного: у крупной собаки — 0,5 м, у лошади — более 1, у жирафа и слона — 3, а у гигантского кальмара — 8 м.

Если нейрон образует выходные связи с большим числом других клеток, то его аксон может многократно ветвиться, чтобы сигналы могли дойти до каждой из них: количество таких разветвлений (терминолей) огромно — от 1000 до 10 000 и более. Кроме того, аксон способен отдавать дополнительные ветви — коллатерали, по которым возбуждение уходит далеко в сторону от магистрального пути. Небезынтересен следующий факт — отростки, разобщенные с телом клетки, долго существовать не могут и погибают. Тело клетки, напротив, регенерирует их. Конечно, это относится только к центральной части отростка. Иногда процессы регенерации отростков идут с огромной скоростью: до 30 мк в 1 мин.

Следует отметить, что именно из-за наличия отростков нейроны как клетки были открыты позже других клеток, так как в поле зрения микроскопа нейрон со всеми своими отростками поместиться не мог. Поэтому первоначально самим клеткам не придавали должного значения, рассматривая их как утолщение среди множества отростков.

Форма нейрона, размер, расположение отростков разнообразны и зависят от функционального назначения. Каждый отдельный нейрон уникален и неравноценен себе подобным в отличие от других клеток организма. Размеры нейронов весьма вариабельны: самые крупные в десятки и сотни раз больше самых мелких. К примеру, поперечник зернистых клеток мозжечка составляет 7 мк, а моторных нейронов спинного мозга — 70 мк.

Плотность расположений нейронов в некоторых отделах ЦНС очень велика. Так, в коре больших полушарий она составляет 40 000 клеток в 1 мм^3. Считается, что мозг человека и высокоорганизованных животных содержит приблизительно десятки миллиардов нейронов.

Классификация нейронов. Современная нейробиология предлагает две классификации нейронов.

Согласно первой все нервные клетки делятся на три типа: афферентные (центростремительные, сенсорные, чувствительные), эфферентные (центробежные) и промежуточные (вставочные, контактные, ассоциативные, интернейроны).

А ф ф е р е н т н ы е н е й р о н ы передают импульсы (информацию) от рецепторов в ЦНС. Тела их расположены вне ЦНС — в спинномозговых или черепно-мозговых ганглиях (рядом с головным и спинным мозгом). Афферентный нейрон имеет псевдоуниполярную форму, т. е. оба его отростка выходят из одного полюса клетки. Один из отростков направляется на периферию, где заканчивается рецептором (аксоноподобный дендрит), а другой — в ЦНС (истинный аксон). К афферентным нейронам также относятся нервные клетки, аксоны которых составляют восходящие пути головного и спинного мозга.

Э ф ф е р е н т н ы е н е й р о н ы работают в центробежном режиме, т. е. они связаны с передачей нисходящих импульсов от вышерасположенных этажей нервной системы к нижерасположенным. Например, от коры к спинному мозгу или от спинного мозга к рабочим органам. Для эфферентных нейронов характерны разветвленная сеть дендритов и один длинный аксон. Необходимо отметить, что число эфферентных нейронов в 4...5 раз меньше афферентных.

П р о м е ж у т о ч н ы е н е й р о н ы, как правило, более мелкие клетки, осуществляющие связь между различными нейронами (в частности, афферентными и эфферентными). Они передают нервные импульсы в различных направлениях (горизонтальном, вертикальном) по ЦНС. Благодаря многочисленным разветвлениям аксона промежуточные нейроны могут одновременно возбуждать большое число других нейронов. В ЦНС преобладают промежуточные нейроны (рис. 13.2).

По второй классификации все нейроны делятся на в о з б у ж д а ю щ и е и т о р м о з н ы е.

Нейроглия. Бесспорно, что нервные клетки — главные труженики мозга, но их в мозге значительно меньше, чем других клеток. Оказывается, для осуществления процессов нормального питания и обмена веществ нейронов необходимы многочисленные клетки нейроглии (глиальные клетки). В мозговой ткани они заполняют все пространство между нейронами: в коре больших полушарий их примерно в 5 раз больше, чем нейронов.

Различают три типа клеток нейроглии: а с т р о ц и т ы (звездообразные, с большим количеством отростков); о л и г о д е н д р о ц и т ы (округлые или многоугольные с малым количеством отростков); м и к р о г л и я (мелкие клетки разнообразной формы).

Клетки нейроглии плотно окружают всю капиллярную сеть в мозговой ткани; свободна от них лишь незначительная часть поверхности сосудов (около 15 %). Выросты глиальных клеток могут

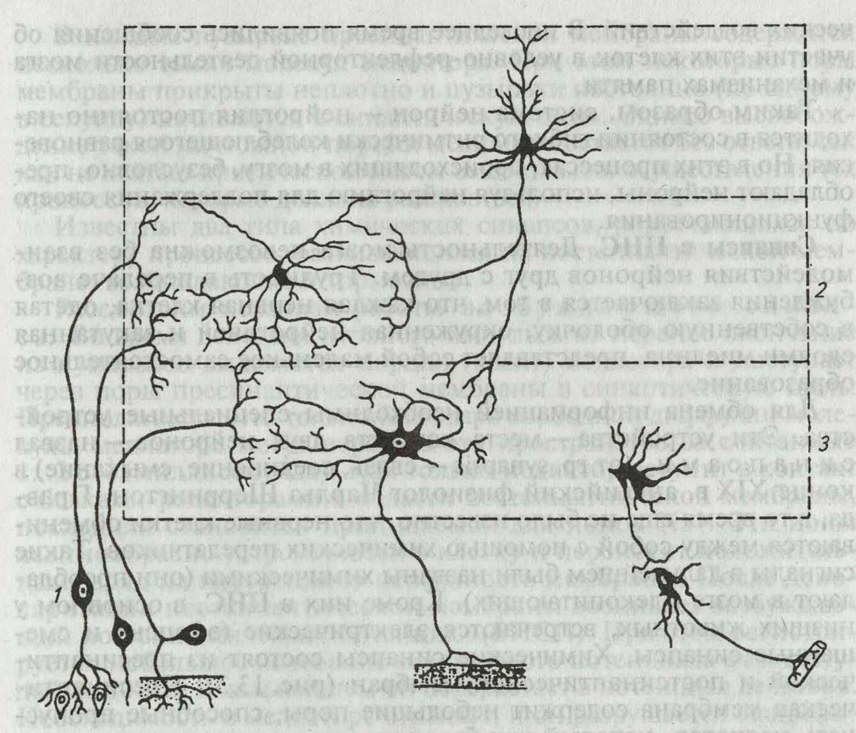


Рис. 13.2. Типы нервных клеток:

1 — нейроны; *2* — промежуточные нейроны; *3* — эфферентные нейроны

располагаться с одной стороны на нейроне, с другой — на кровеносных сосудах, что указывает на их участие в передаче питательных веществ и кислорода из крови в нервную клетку. Экспериментально доказано, что нейроглия активно поддерживает функционирование нейрона. Например, при длительном возбуждении высокое содержание белка и нуклеиновых кислот в нейроне поддерживается за счет клеток глии, в которых уровень этих веществ соответственно падает. В процессе же восстановления после работы запасы белка и нуклеиновых кислот сначала нарастают в клетках этой глии, а лишь затем в цитоплазме нейрона. Интересно отметить, что нейроглиальные клетки весьма мобильны и могут перемещаться в направлении к более активным нейронам. Таким образом, в случае необходимости компенсируется доставка питательных веществ и кислорода к активно «работающим» нейронам.

Клетки нейроглии, предположительно, выполняют функцию своеобразной гидродинамической подушки, предохраняющей чувствительные и нежные образования нейронов от различных физи-

ческих воздействий. В последнее время появились сообщения об участии этих клеток в условно-рефлекторной деятельности мозга и механизмах памяти.

Таким образом, система нейрон — нейроглия постоянно находится в состоянии гибкого ритмически колеблющегося равновесия. Но в этих процессах, происходящих в мозгу, безусловно, преобладают нейроны, используя нейроглию для поддержания своего функционирования.

Синапсы в ЦНС. Деятельность мозга невозможна без взаимодействия нейронов друг с другом. Трудность в передаче возбуждения заключается в том, что каждая нервная клетка, одетая в собственную оболочку, окруженная нейроглией и закутанная слоями миелина, представляет собой маленькое самостоятельное образование.

Для обмена информацией необходимы специальные устройства. Эти устройства — места контакта двух нейронов — назвал с и н а п с а м и (от гр. synapsis — связь, соединение, смыкание) в конце XIX в. английский физиолог Чарльз Шеррингтон. Правда, в то время еще не было известно, что нервные клетки обмениваются между собой с помощью химических передатчиков. Такие сигналы в дальнейшем были названы химическими (они преобладают в мозге млекопитающих). Кроме них в ЦНС, в основном у низших животных, встречаются электрические (эфапсы) и смешанные синапсы. Химические синапсы состоят из пресинаптической и постсинаптической мембран (рис. 13.3). Пресинаптическая мембрана содержит небольшие поры, способные пропускать медиатор, который как бы упакован в крохотных синаптических пузырьках диаметром 20...60 нм, локализованных вблизи мембраны. Выделение медиатора становится возможным благодаря тому, что синаптические пузырьки «сдвигаются» нервным импульсом в область так называемой активной или оперативной зоны. Чем больше нервных импульсов проходит через синапс, тем больше пузырьков скапливается в этой зоне и прикрепляется к пресинаптической мембране. В результате этого облегчается выделение медиатора при последующих нервных импульсах.

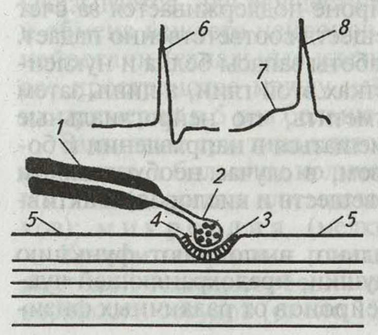


Рис. 13.3. Схема синаптической связи:

1 — нервные волокна; *2* — нервные волокна с пузырьками медиатора; *3* — постсинаптическая мембрана; *4* — синаптическая щель; *5* — пресинаптическая мембрана мышечного волокна; *6* — потенциал действия нервного волокна; *7* — потенциал концевой пластины; 8 — потенциал действия мышечного волокна

В каждом пузырьке пресинаптической мембраны содержится несколько тысяч молекул медиатора. При этом некоторые поры мембраны прикрыты неплотно и пузырьки постоянно (по одному в секунду) изливаются в синаптическую щель. Однако высвобождение такой ничтожной порции медиатора остается без ответа, так как не хватает критической массы вещества для осуществления тех процессов, которые должны развиваться.

Известны два типа химических синапсов, различающихся по характеру процессов, развивающихся на постсинаптической мембране: возбуждающие и тормозные.

Рассмотрим механизм работы возбуждающего синапса. Во время действия нервного импульса на нервное окончание из пузырьков выделяется порция (квант) медиатора и поступает через поры пресинаптической мембраны в синаптическую щель. Предполагается, что только благодаря свободной диффузии молекулы медиатора могут пересечь это пространство за считанные 1...2 $с^{-3}$ (миллисекунда). Как только медиатор вступит в контакт с белками-рецепторами в области постсинаптической мембраны, последняя становится проницаемой для ионов Na^+. Эти ионы лавинообразно устремляются в клетку и переносят положительный заряд на внутреннюю поверхность мембраны. После деполяризации постсинаптической мембраны возникает возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП). При этом регистрируется небольшое колебание мембранного потенциала с амплитудой до 10 мВ. В дальнейшем он перерастает в потенциал действия. Необходимость в медиаторе отпадает, и он разрушается специфическим ферментом синапса.

Существуют различия в строении и функционировании синапсов (рис. 13.4):

синаптическая щель тормозного синапса у́же и составляет 20 нм (у возбуждающего — 30 нм);

постсинаптическая мембрана тормозного синапса более толстая и плотная;

пресинаптическая мембрана тормозного синапса содержит меньше пузырьков медиатора;

медиаторами в тормозных синапсах являются глицин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), иногда — ацетилхолин.

Для включения в работу тормозного синапса необходим также импульс возбуждения. При достижении импульсом пресинаптической мембраны в синаптическую щель выбрасывается порция тормозного медиатора. Действуя как химический раздражитель на мембранные рецепторы, тормозной медиатор незначительно изменяет проницаемость мембраны в основном для ионов K^+ и Cl^-. Поскольку ионов K^+ больше внутри клетки, а ионов Cl^- — в межклеточном пространстве, они двигаются в противоположные направления: K^+ — наружу, Cl^- — внутрь, что увеличивает поляризованность мембраны (мембранный потенциал).

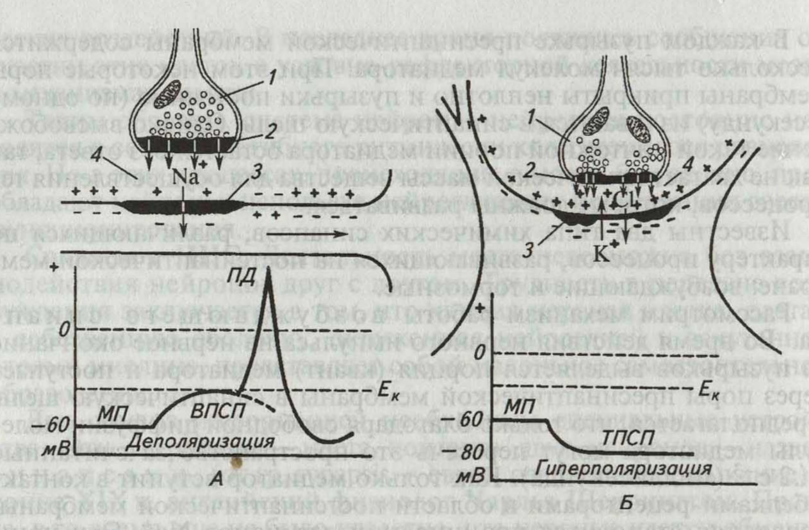


Рис. 13.4. Схема функции возбуждающего (*А*) и тормозящего (*Б*) синапсов:

1 — пузырьки медиатора; *2* — пресинаптическая мембрана; *3* — постсинаптическая мембрана; *4* — синаптическая щель; $E_к$ — критический уровень деполяризации; *МП* — местный потенциал; *ВПСП* — возбуждающий и *ТПСП* — тормозной постсинаптические потенциалы; *ПД* — потенциал действия

При этом регистрируется положительное колебание с амплитудой около 5 мВ — тормозной постсинаптический потенциал (ТПСП). Продолжительность ТПСП (как и ВПСП) всего несколько миллисекунд, но в течение этого времени никакое возбуждение на данном конкретном участке постсинаптической мембраны невозможно. В этом и заключается механизм действия тормозного синапса. Необходимо отметить, что в некоторых нейронах головного мозга продолжительность постсинаптического потенциала довольно значительная: ВПСП — до 80 $с^{-3}$, ТПСП — до 100 $с^{-3}$.

Принимая во внимание то, что возбуждение любого нейрона обязательно сопровождается возникновением биоэлектрических потенциалов, возникает вопрос: почему же эволюция пошла по более сложному и медленному пути проведения возбуждения — через химический синапс? Казалось бы, все очень просто: ведь электричество — отличный раздражитель, и для передачи возбуждения с одной нервной клетки на другую достаточно наличия электрического синапса. Однако мозг не способен различать нужное напряжение электрического тока, ведь нейрон работает по закону «все или ничего», т. е. или «молчит», или дает стандартный ответ. Там, где возбуждение обязательно передается от клетки к клетке, этот принцип можно было бы применить. Но в мозгу чаще всего возникает такая ситуация, когда нервная клетка вовсе не отвечает немедленным возбуждением. В этом и состоит работа ней-

ронов: постоянно анализировать, достаточно ли основательна поступающая информация. Именно поэтому нервные клетки высших животных обмениваются между собой информацией посредством химических веществ, которые легко дозируются.

В мозговой деятельности участвуют несколько медиаторов: норадреналин, донамин, сербонин вызывают возбуждение; глицин и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — торможение; ацетилхолин, универсальный медиатор, — возбуждение и торможение. Каждому синапсу соответствует только один медиатор.

По другой классификации различают следующие синапсы:

1. Аксоносоматические — между аксоном одного и телом другого нейрона.

2. Аксодендритические — между аксоном одного и дендритом другого нейрона.

3. Аксо-аксональные — между аксонами двух нейронов.

Возможны и другие варианты. При этом возбуждающими, как правило, бывают аксодендритические, а тормозными — аксоносоматические и аксо-аксональные синапсы.

В ЦНС высокоорганизованных животных доля электрических синапсов (эфапсов) незначительна. Передача возбуждения через эти синапсы называется *эфаптической*. Пресинаптическая мембрана в таких синапсах сообщается с постсинаптической посредством миниатюрных мостиков, т. е. мембраны не разделены щелью. Потенциал действия, достигнув пресинаптической мембраны, преобразуется в градуальный ток, «стекающий» на постсинаптическую мембрану, где возрождается как новая волна возбуждения. Таким путем возбуждение проводится через синапс почти без задержки. Особенность эфапсов заключается в их способности передавать возбуждение в двух противоположных направлениях, что невозможно в химических синапсах (рис. 13.5).

В мозговой ткани встречаются и смешанные синапсы. Такой синапс частично может проводить возбуждение как эфапс или с помощью медиатора.

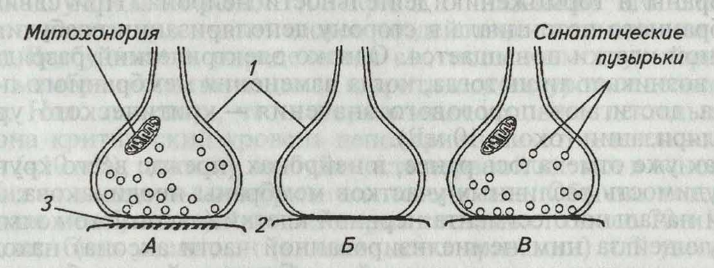


Рис. 13.5. Схема синапсов с химическими (*А*), электрическими (*Б*) и смешанными (*В*) механизмами передачи:

1 — пресинаптическая и *2* — постсинаптическая мембраны; *3* — синаптическая щель

Функции нейронов. Нейрон обладает следующими важнейшими функциями: рецепторной — восприятие различных раздражений; интегративной — переработка информации; эффекторной — передача нервных импульсов на другие нейроны или органы-эффекторы.

Рецепторная (воспринимающая) функция нейрона заключается в передаче возникающих в рецепторах возбуждений в нервную систему через определенные участки нейрона, находящиеся в области синаптических контактов. Ответ нейронов на раздражение проявляется изменением величины мембранного потенциала.

Чем больше синапсов на нервной клетке, тем больше различных раздражений она воспринимает и, следовательно, тем шире спектр влияний на деятельность клетки и возможность ее участия в разнообразных реакциях организма. Тело нейрона и значительная часть дендритов (50 %) буквально усыпаны синапсами. Особенно густо синапсы покрывают среднюю часть и окончание дендритов, причем многие контакты расположены на шипиках. Так, в мотонейронах спинного мозга и пирамидных клетках коры поверхность дендритов в 10...20 раз больше поверхности тела клетки.

Рецепторную функцию выполняют афферентные нейроны, имеющие большое число различных синапсов (возбуждающих и тормозных), способных к сложным процессам переработки поступающей в ЦНС информации.

Интегративная функция нейрона — это общее изменение его мембранного потенциала в результате сложного взаимодействия (интеграции) местных ВПСП и ТПСП всех многочисленных активированных синапсов на его теле и дендритах. На мембране нейрона происходит процесс суммирования положительных и отрицательных колебаний потенциала.

В конечном итоге реакция нервной клетки определяется суммой всех синаптических импульсов. Так, преобладание тормозных синаптических воздействий приводит к гиперполяризации мембраны и торможению деятельности нейрона. При сдвиге же мембранного потенциала в сторону деполяризации возбудимость нервной клетки повышается. Однако электрический разряд нейрона возникает лишь тогда, когда изменения мембранного потенциала достигают порогового значения — критического уровня деполяризации (около 10 мВ).

Как уже отмечалось ранее, в нейронах (прежде всего крупных) возбудимость различных участков мембраны неодинакова. В области начального сегмента нервной клетки (аксонного холмика и следующей за ним немиелизированной части аксона) находится низкопороговая зона, в которой мембрана нейрона обладает более высокой возбудимостью, чем на других участках клетки (так, порог возбудимости данной области составляет 10 мВ, а области дендрита и других районов сомы — 20...30 мВ). Именно в этой об-

ласти с момента достижения критического уровня деполяризации начинается лавинообразное движение ионов Na^+ в клетку и регистрируется потенциал действия (ПД). Поэтому эту зону принято называть *пусковой зоной* нейрона.

В ПД нервной клетки, так же как и в клетках других возбудимых тканей (мышечной, железистой), различают кратковременную высоковольтную часть, или пик, и длительные низкоамплитудные колебания — это следовые потенциалы. При этом необходимо отметить, что амплитуда пика ПД большинства мотонейронов колеблется от 80 до 100 мВ, а его длительность составляет 1,5 $с^{-3}$.

Эфферентная функция нейрона заключается в проведении возбуждения от тела нейрона по аксону к другой нервной клетке или рабочему органу. В формировании окончательного эфферентного сигнала решающую роль играют синапсы, расположенные ближе к возбудимой низкопороговой зоне на теле клетки (аксоносоматические синапсы). Импульсы, проходящие через эти синапсы, как правило, вызывают ответный разряд нейрона, а импульсы, действующие через отдаленные (аксодендритические) синапсы, могут привести лишь к подпороговым изменениям его возбудимости. Таким образом, аксоносоматические синапсы создают в основном условия для ответа нервной клетки на раздражение, но будет ответ или нет обусловливается характером воздействий, поступающих через аксодендритические синапсы от других нервных центров.

Таким образом, складываются адекватные реакции, зависящие от многих раздражений, действующих на организм в конкретный момент времени. В результате всего этого осуществляется тонкое приспособление организма к меняющимся условиям внешней и внутренней среды.

Физиологические показатели функционального состояния нейрона. Функциональное состояние нейрона непостоянно и может существенно изменяться. Физиологическими показателями этого состояния являются возбудимость и лабильность.

Возбудимостью нейрона называют его способность отвечать на синаптическое воздействие потенциалом действия. Возбудимость определяется соотношением двух параметров — мембранного потенциала и критического уровня деполяризации. Надо отметить, что в нормальных условиях деятельности нейрона критический уровень деполяризации относительно стабилен (≈10 мВ), поэтому возбудимость нервной клетки в основном зависит от величины мембранного потенциала. Обычно потенциал покоя мембраны нейрона в норме составляет около 70 мВ, но он может быть уменьшен (явление деполяризации) или увеличен (явление гиперполяризации).

Как уже неоднократно отмечалось, для появления ПД при нормальном мембранном потенциале необходим вначале оптимальный сдвиг заряда мембраны в сторону деполяризации на 10 мВ

(амплитуда порогового ВПСП) — эта величина называется *порогом* возбудимости нейрона.

Посмотрим, как меняется возбудимость нейрона при снижении его мембранного потенциала (это наблюдается в активно работающей нервной клетке или при слабых синаптических воздействиях, когда появляются подпороговые ВПСП). При этом разница между уровнем мембранного потенциала и критическим уровнем деполяризации уменьшается. Значит, снижается и амплитуда порогового ВПСП. В итоге для появления ответного ПД требуется меньшая сила раздражителя. Возбудимость нейрона в этом случае повышена.

При понижении возбудимости нервной клетки разница между уровнем мембранного потенциала и критическим уровнем деполяризации возрастает, и для возникновения ПД требуется значительно более сильное раздражение (бóльшая амплитуда порогового ВПСП).

Возбудимость нейрона при его возбуждении изменяется с той же закономерностью, что и в других клетках возбудимых тканей. В момент появления высоковольтной части — пика (спайка) нейрон не может ответить на раздражение новым ПД, так как он абсолютно невозбудимый (абсолютная рефрактерность). Эта фаза длится примерно 0,5 $с^{-3}$. Затем, в период реполяризации мембраны, возбудимость нервной клетки постепенно восстанавливается до исходного уровня (относительная рефрактерность). Следующей фазой является экзальтация (повышение уровня возбудимости в сравнении с исходным состоянием), и, наконец, во время следовой гиперполяризации наступает фаза субнормальности (незначительное понижение уровня возбудимости).

Знание закономерностей изменения возбудимости нейрона при возбуждении имеет большое значение для понимания особенностей его деятельности в различных ситуациях. Так, большинство нейронов промежуточного мозга и коры больших полушарий после очередного разряда импульсов (из-за соответствующей продолжительности фаз абсолютной и относительной рефрактерности) неактивно в течение примерно 100 $с^{-3}$. Следовательно, наиболее удобный ритм их спонтанной активности — около 10 разрядов в 1 с, чем определяется частота электрических колебаний на поверхности мозга в состоянии покоя.

Лабильность — это скорость протекания элементарных реакций, лежащих в основе возбуждения нервной клетки. Разные по функциям и размерам нейроны обладают различными величинами лабильности: даже в пределах одной нервной клетки лабильность ее разных структур (сомы, дендритов, начального сегмента аксона) резко различается. Величина лабильности нейрона, так же как и возбудимости, определяется уровнем его мембранного потенциала. Лишь при определенной величине мембранного потенциала достигается оптимальный уровень возбудимости и лабиль-

ности нервной клетки, а также наиболее высокий уровень ее ритмической активности. Это обстоятельство, бесспорно, является важным условием для передачи информации в ЦНС и осуществления целесообразных реакций. Например, максимальный ритм мотонейронов спинного мозга (до 100 импульсов в секунду) отмечается при средней, оптимальной величине мембранного потенциала — 55 мВ, т. е. при повышенной возбудимости мотонейронов.

В естественных условиях жизнедеятельности частота разрядов мотонейрона обычно не превышает 50...60 имп/с, но иногда она может повышаться до 100...300 имп/с. Это бывает при мощном влиянии вышерасположенных отделов ЦНС и естественном снижении мембранного потенциала. Однако разряды с такой частотой очень кратковременны. Они сменяются более медленным и устойчивым ритмом активности.

В мелких же промежуточных нейронах спинного мозга частота разрядов в начальные моменты активации может достигать 600...800 и даже 1000 имп/с. Это необходимо для резкого и быстрого воздействия этих клеток на мотонейроны.

Многочисленные раздражения внешней и внутренней среды, вызывающие афферентную импульсацию, повышают возбудимость и лабильность нейронов, их способность к стабильной ритмической активности, а бездеятельное же состояние понижает их, ухудшая функциональное состояние нервной клетки.

Активная деятельность нейрона вызывает не только функциональные изменения. Она ведет к значительным структурным и биохимическим перестройкам его различных элементов (например, к изменениям в синаптическом аппарате нервных клеток). Так, эксперименты с тренировками животных (нагрузки на различные группы мышц) показали, что средняя величина (диаметр) синапсов на мотонейронах спинного мозга достоверно возрастает, примерно на 35 %. С увеличением размеров синапсов улучшается проведение нервных импульсов в ЦНС.

Активное участие корковых нейронов в условно-рефлекторной деятельности способствует развитию шипикового аппарата на дендритах и усиливает межнейронные взаимосвязи в коре больших полушарий. Подавление деятельности коры различными фармакологическими препаратами, наоборот, приводит к ухудшению рецепторной функции нейронов — нарушению синаптических контактов (исчезновению шипиков) и даже деформации дендритов.

При усилении афферентной импульсации, поступающей к нейрону, в синапсах происходит усиление синтеза медиатора и соответственно увеличение числа синаптических пузырьков, а также их интенсивное перемещение в оперативную зону пресинаптической мембраны. Необходимо отметить, что на фоне усиленной двигательной активности могут увеличиваться даже размеры эффекторных нейронов.

Таким образом, все структурные, биохимические и функциональные изменения способствуют осуществлению нервными клетками их сложных функций. Это лежит в основе совершенствования различных поведенческих реакций целостного организма, в том числе двигательной деятельности и психических процессов.

13.2. РЕФЛЕКТОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Р е ф л е к с — это ответная реакция организма на раздражение при участии нервной системы.

В основе рефлекторного процесса лежит рефлекторная дуга — комплекс специфически организованных нервных элементов, взаимодействие которых необходимо для осуществления рефлекторного акта. Дуга простого рефлекса состоит из рецепторов, чувствительного, или афферентного, нейрона, промежуточного нейрона, эфферентного нейрона и эффектора (рис. 13.6).

Афферентная часть представлена теми нервными элементами, которые формируют и проводят в центральном направлении нервные импульсы, необходимые для деятельности всей рефлекторной дуги. Возникновение афферентных импульсов связано с активацией специфических рецепторов; совокупность рецепторов, раздражение которых вызывает определенный рефлекс, называют *рецептивным полем рефлекса* (например, участок кожи). Рецептивные поля разных рефлексов, находящиеся на поверхности кожи, могут накладываться одно на другое. Вследствие этого раздражение, наносимое на определенный участок кожи, в зависимости от его силы и состояния ЦНС может вызвать то один, то другой рефлекс.

Рефлексы отличаются большим многообразием. Их можно классифицировать по ряду признаков на разные группы. По происхождению рефлексы бывают *условные*, или приобретенные в процессе жизни, и *безусловные*, или врожденные, передающиеся от поколения к поколению.

В зависимости от места расположения рецепторов рефлексы подразделяют на *экстерорецептивные*, т. е. вызываемые раздражением рецептора на поверхности тела; *интерорецептивные*, или висцеральные, возникающие при раздражении рецепторов внутренних органов и сосудов; *проприорецептивные*, вызываемые раздражением рецепторов суставов, скелетных мышц, сухожилий.

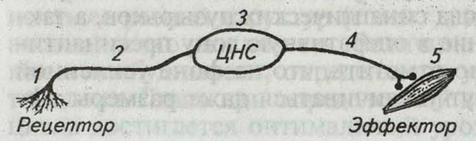


Рис. 13.6. Схема рефлекторной дуги:

1 — афферентный нейрон; *2* — афферентный (центростремительный) нерв; *3* — нервный центр; *4* — эфферентный (центробежный) нерв; *5* — эффектор (исполнительный орган)

Рефлексы подразделяют по характеру ответных реакций в зависимости от того, какие органы в ней участвуют, на *моторные*, или двигательные, в которых исполнительным органом служат мышцы; *сосудодвигательные*, проявляющиеся в сужении или расширении кровеносных сосудов; *секреторные*, которые заканчиваются секрецией желез.

Рефлексы классифицируют по месту расположения нервных центров на *спинальные*, в которых принимают участие нейроны спинного мозга; *бульбарные*, осуществляемые при участии нейронов продолговатого мозга; *мезэнцефальные*, осуществляемые при участии нейронов среднего мозга; *диэнцефальные*, в которых участвуют нейроны промежуточного мозга; *кортикальные*, в осуществлении которых принимают участие нейроны коры больших полушарий головного мозга.

Рефлексы разделяют и по биологическому значению — на пищевые, оборонительные, половые, тонические, ориентировочные, локомоторные и др. По месту раздражения и ответной реакции рефлексы бывают кутано-висцеральные, осуществляемые с кожи на внутренние органы; висцеро-кутанные — с внутренних органов на кожу; висцеро-висцеральные — с внутренних органов на внутренние органы.

Рефлексы бывают моносинаптическими и полисинаптическими. *Моносинаптические* — это простейшие рефлексы, поступающие в ЦНС по афферентному пути, переключающиеся непосредственно на эфферентный нейрон. Но рефлекторные дуги большинства рефлексов состоят не из двух, а из большего количества нейронов: афферентный, один или несколько вставочных и эфферентный. Такие рефлекторные дуги называют *многонейронными*, или полисинаптическими. Наиболее простая из этих дуг образована тремя нейронами; в ней имеется два синапса.

Схемы моно- и даже полисинаптических рефлекторных дуг дают упрощенное представление о составе нейронов, участвующих в том или ином рефлекторном акте, без учета всей сложности путей распространения импульсов по многочисленным проводящим путям в ЦНС при всяком рефлексе.

По своему строению различают дуги *вегетативного* и *соматического* рефлексов. Различие состоит в том, что эфферентный путь вегетативного рефлекса состоит из двух нейронов — преганглионарного и постганглионарного нервного волокна, а их соединение осуществляется в вегетативных ганглиях (симпатических и парасимпатических).

В учении о рефлексе есть понятие обратной связи, или обратной афферентации. Согласно ему импульс от рецепторов органа-исполнителя (эффектора) повторно поступает в ЦНС для оценки и корректировки выполненной реакции. Этот поток импульсов называется вторичной афферентацией в отличие от первичной, которая вызвала этот рефлекс (рис. 13.7). По данному

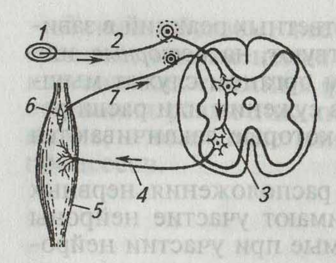


Рис. 13.7. Схема рефлекторной дуги с обратной связью:

1 — рецептор; *2* — афферентный нейрон; *3* — промежуточный нейрон; *4* — эфферентный нейрон; *5* — эффектор (мышца); *6* — проприорецептор (мышечное веретено); *7* — нейрон обратной связи; *стрелки* — направление прохождения импульса

принципу осуществляются не только сложные поведенческие акты, но и поддерживается постоянство температуры тела, уровень сахара в крови, кровяное давление. Для примера можно привести следующий тест: перед испытуемым лежит молот, сделанный из картона, но имеющий вид настоящего молота. Он не знает, что молот легкий и, поднимая его, делает усилие. Так как масса предмета не соответствует данному усилию, получается некоординированный рывок. Но попросите испытуемого взять второй раз этот молот, и он возьмет его как легкий предмет, так как только что от рецепторов мышц его руки в ЦНС поступили сигналы о том, что предмет легкий.

Таким образом, принцип обратной связи обеспечивает такое совершенное управление процессами со стороны ЦНС, которого не может быть при односторонней связи.

13.3. СВОЙСТВА НЕРВНЫХ ЦЕНТРОВ

Нервным центром называется совокупность нейронов, необходимых для осуществления определенного рефлекса. С физиологической точки зрения нервный центр — это сложное сочетание нейронов, согласованно и координированно участвующих в регуляции функций и рефлекторной реакции. Нервные центры обладают рядом характерных свойств, определяемых особенностями синаптической передачи нервных импульсов и структурой нейронных цепей, образующих эти центры.

Односторонняя проводимость. В нервном волокне импульсы могут проводиться в обоих направлениях. В ЦНС возбуждение может распространяться только в одном направлении: с афферентного нейрона на эфферентный. Одностороннее проведение обусловлено тем, что передача возбуждения возможна через синапс только в одном направлении — от нервного окончания, секретирующего медиатор, к постсинаптической мембране. В обратном направлении возбуждающий постсинаптический потенциал не распространяется.

Задержка проведения возбуждения. По рефлекторной дуге проведение возбуждения происходит медленнее,

чем по нервному волокну. Это объясняется особенностями передачи возбуждения с одного нейрона на другой через синапс. При передаче импульса через синапс проходят следующие процессы:

выделение медиатора нервным окончанием в ответ на пришедший к нему по аксону импульс;

диффузия медиатора через синаптическую щель к постсинаптической мембране;

возникновение под влиянием медиатора возбуждающего постсинаптического потенциала.

Задержка проведения возбуждения в синапсах является причиной того, что в нервных центрах импульсы распространяются медленнее, чем в нервных волокнах. Этим определяется время рефлекса, т. е. интервал от начала раздражения рецептора до появления ответной реакции. В течение этого времени происходят следующие процессы:

возбуждение рецепторов;

проведение возбуждения по центростремительным нервным волокнам к нервным центрам;

передача возбуждения с афферентных нейронов на эфферентные через один или несколько синапсов;

проведение возбуждения по центробежным нервным волокнам от ЦНС;

передача возбуждения с нерва на рабочий орган.

Таким образом, время рефлекса представляет собой сумму продолжительности всех перечисленных процессов. Это время называется *центральной задержкой*. Наиболее продолжительно время рефлекторных реакций внутренних органов, кровеносных сосудов и потовых желез, импульсы к которым передаются через вегетативную нервную систему.

Время рефлекса зависит от силы раздражения и от состояния ЦНС. Зная центральное время какого-либо рефлекса и учитывая, что на проведение через синапс необходимо 1,5...2 $с^{-3}$, можно определить число синапсов, через которые проходит нервный импульс.

Иррадиация. Характер рефлекса в значительной степени зависит от интенсивности раздражения и числа активируемых рецепторов. Усиление раздражения приводит к расширению рецептивного поля рефлекса, в результате чего вовлекается бо́льшее число центральных нейронов. Этот процесс называется иррадиацией возбуждения и в значительной степени зависит от того, что отдельные афферентные нейроны вызывают подпороговую деполяризацию центральных нейронов.

Таким образом, и р р а д и а ц и я — это распространение возбуждения в виде широкой волны в ЦНС от центра к центру благодаря наличию большого количества коллатералей. Лучше всего иррадиация проявляется в ретикулярной формации: по ее восходящему отделу возбуждение диффузно распространяется в коре больших полушарий.

Суммирование возбуждений. Было открыто И. М. Сеченовым в нервных центрах. Существует два вида суммирования: *временное* и *пространственное*. Суммирование происходит в результате возникновения или усиления рефлекса при действии слабых и частых раздражений, каждое из которых в отдельности или не вызывает ответную реакцию, или же эта реакция очень слабая.

Если на лапку лягушки нанести подпороговое раздражение, то оно не вызывает ответной реакции, если же наносить несколько подпороговых раздражений через короткие интервалы времени, то лягушка сгибает ногу. Возникновение данного рефлекса обусловлено временным суммированием.

Если наносить одновременно подпороговое раздражение на два лежащих в пределах рецептивного поля участка кожи собаки, то происходит рефлекс почесывания. Каждое такое раздражение, действуя в отдельности, не вызывает рефлекса, при сочетании же возникает рефлекторная реакция. Таким образом, возникновение этого рефлекса обусловлено раздражением нескольких афферентных волокон. Такое явление получило название пространственного суммирования.

Трансформация ритма и силы — усиление или ослабление ритма или силы возбуждения, поступающего с периферии. В связи с этим частота импульсов, возникающих в нейроне, на котором заканчиваются синапсы другого нейрона, относительно независима от частоты импульсов, пришедших к этим синапсам. В ряде случаев в ответ на одиночный импульс, приложенный к афферентному нерву, мотонейрон по аксону посылает целую серию импульсов, следующих друг за другом с определенным интервалом. В нервных центрах может происходить и трансформация силы импульса, т. е. слабые импульсы усиливаются, а сильные ослабляются.

Утомление нервного центра проявляется в снижении и полном прекращении рефлекторного ответа при продолжительном раздражении афферентных нервных волокон. Утомление нервных центров связано с нарушением передачи возбуждения в межнейронных синапсах. Оно обусловлено резким уменьшением запасов медиатора в окончаниях аксонов, понижением чувствительности к медиатору постсинаптической мембраны, сокращением ее энергетических запасов. Но не все рефлекторные акты приводят к быстрому развитию утомления. К таким рефлексам можно отнести проприорецептивные тонические рефлексы.

Последействие — способность сохранять возбуждение в течение некоторого времени после прекращения действия раздражителя. Продолжительность последействия может во много раз превышать продолжительность раздражения, и обычно тем продолжительнее, чем сильнее раздражение и дольше оно действовало на рецептор. Существует два основных механизма, обусловливающих эффект последействия. Первый связан со следовой деполяризацией мембраны нейрона после длительного ритмичес-

кого раздражения. Однако следовая деполяризация может обусловить лишь кратковременный эффект последействия. Второй же механизм связан с циркуляцией нервных импульсов по замкнутым нейронным цепям. При таком включении нейронов возбуждение одного из них передается на другой, а по коллатерали их аксонов вновь возвращается к первой клетке.

Тонус — состояние незначительного возбуждения нервных центров. Редкие импульсы, непрерывно поступающие из нервных центров на периферию, обусловливают тонус скелетных мышц, гладких мышц кишечника, сосудов. В его поддержании участвуют как афферентные импульсы, поступающие непрерывно от периферических рецепторов в ЦНС, так и различные раздражители. Большую роль в этом процессе играет кольцевое взаимодействие между нервными центрами и периферией. В поддержании тонуса участвуют соответствующие центры продолговатого, среднего и промежуточного мозга.

Пластичность — свойство нервных центров изменять или перестраивать свою функцию. Например, П. К. Анохин (1935) сшивал у собаки центральный конец блуждающего нерва с периферическим концом лучевого. Волокна блуждающего нерва «врастали» в конечность, и на первых порах после операции сгибание или почесывание ее вызывало у собаки кашель и рвоту (функции, связанные с центром блуждающего нерва). Затем произошла функциональная перестройка центра вследствие свойственной ему пластичности, и конечность стала двигаться нормально. Большое значение в этих процессах играет кора больших полушарий, так как ее удаление делает невозможным проявление пластичности.

Восстановление нарушенной функции наблюдается также после разрушения или удаления отдельных участков ЦНС. Так, движения, резко нарушенные у животных в первое время после полного или частичного удаления мозжечка, удаления отдельных участков головного мозга или разрушения лабиринтов, через некоторое время в известной степени восстанавливаются вследствие пластичности нервных центров, но, как правило, этот процесс длительный.

13.4. КООРДИНАЦИЯ РЕФЛЕКТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ

Взаимодействие нейронов и нервных процессов организма и в ЦНС, обеспечивающее ее согласованную деятельность, называется к о о р д и н а ц и е й. Возбуждение в дуге одного рефлекса вызывает торможение другого. Координация обеспечивает выполнение всех функций организма, создает условия для приспособления к различным внешним ситуациям. Рассмотрим некоторые закономерности принципа координации.

Конвергенция — способность импульсов, приходящих в ЦНС по различным афферентным путям, сходиться к одним и тем же эфферентным нейронам. Это явление объясняется тем, что на теле и дендритах каждого нейрона ЦНС оканчиваются аксоны множества других нервных клеток. Особенно отчетливо это явление проявляется в высших отделах ЦНС — подкорковых ядрах и коре больших полушарий, где наблюдается конвергенция импульсов, исходящих из разных рецептивных зон. Один и тот же нейрон может возбуждаться импульсом, возникающим при раздражении слуховых, зрительных и кожных рецепторов. В спинном и продолговатом мозге конвергенция носит ограниченный характер.

Индукция — это наведение одного нервного процесса (возбуждения или торможения) другими. Индукция бывает двух видов: одновременной и последовательной. *Одновременная индукция* характеризуется тем, что возбуждение, возникшее в одних центрах, вызывает торможение в других. Она происходит в разных центрах: в одном — возбуждение, а в противоположном по функции — торможение. Например, центр вдоха и центр выдоха, или же возбуждение центра сгибателей, вызывает торможение центра разгибателей.

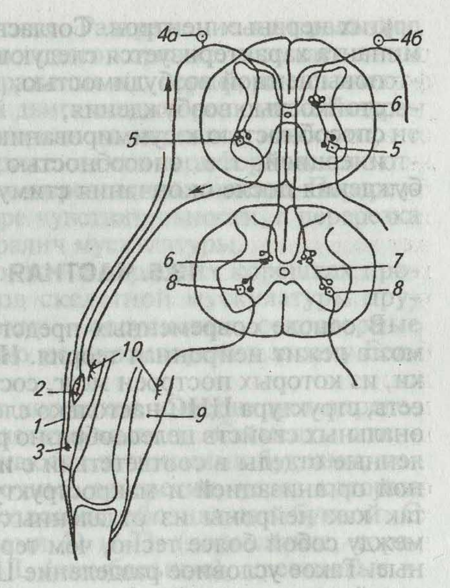
Последовательная индукция наблюдается в одном и том же центре, где возбуждение сменяется торможением, и наоборот. Если после возбуждения возникает торможение, то такая индукция называется отрицательной, если же после торможения возникает возбуждение, то это положительная индукция.

Реципрокное, или сопряженное, торможение. Н. Е. Введенский, а затем Шеррингтон выявили взаимоотношения мышц — сгибателей и разгибателей. При раздражении двигательной зоны коры больших полушарий, вызывающей сокращение мышц-сгибателей противоположной передней конечности, происходит расслабление мышц-разгибателей этой конечности и одновременное сокращение мышц-разгибателей передней конечности на стороне раздражения. Это объясняется тем, что при возбуждении центра сгибательных мышц одной конечности происходит торможение центра разгибательных мышц той же конечности и возбуждение центра мышц-разгибателей второй конечности. Это явление получило название *реципрокной*, или сопряженной, координации мышц-антагонистов (рис. 13.8).

Обратная связь основана на свойстве *вторичной афферентации*, об этом свидетельствуют эксперименты на животных, у которых поражена проприоцептивная чувствительность: движения, особенно ходьба, утрачивают свою плавность и точность, становятся несоразмерными, в виде рывка или резкого толчка. Это происходит потому, что ЦНС утрачивает контроль над движениями. В опытах над животными наблюдалось, кроме того, ослабление торможения и усиление иррадиации нервного импульса после перерезки афферентных нервов (рис. 13.9).

Рис. 13.8. Схема механизма реципрокного торможения при рефлексах, вызванных раздражением мышечного веретена (*слева*) или тельца Гольджи в сухожилиях (*справа*) (по Экклсу):

1 — четырехглавая мышца бедра; *2* — мышечное веретено; *3* — тельце Гольджи в сухожилии; *4* — рецепторные клетки в спинномозговом ганглии: *4а* — нервная клетка, воспринимающая импульсы от веретена; *4б* — нервная клетка, воспринимающая импульсы от тельца Гольджи; *5* — мотонейроны, иннервирующие мышцы-разгибатели; *6* — тормозной промежуточный нейрон; *7* — возбуждающий промежуточный нейрон; *8* — эфферентный нейрон; *9* — мышца; *10* — моторные нейроны



Принцип общего конечного пути. Одно и то же рефлекторное движение может быть вызвано с разных рецепторных полей. Рефлекторные сокращения мышц-сгибателей конечности наблюдают при раздражении кожи на боку, рефлексе почесывания, раздражении рецептивного поля сгибания данной конечности, вследствие раздражения проприорецепторов, или же звуковыми, зрительными раздражителями, если они прежде сочетались с рефлексом сгибания. Таким образом, один и тот же моторный нейрон может входить в состав многих рефлекторных дуг. Эфферентные нейроны образуют общий конечный путь самых разнообразных по происхождению рефлексов и могут быть связаны с любыми рецепторными аппаратами организма.

Принцип доминанты. Доминанта — это стойкое, длительное, неколеблющееся возбуждение одного нервного центра, притягивающее на себя возбуждение из других центров. В возникновении доминанты имеют значение гуморальные и гормонеальные факторы. Доминантными обычно становятся те центры, которые связаны с удовлетворением жизненно важных потребностей в данный момент. Возникновение доминантного возбуждения в одном центре сопровождается сопряженным торможением

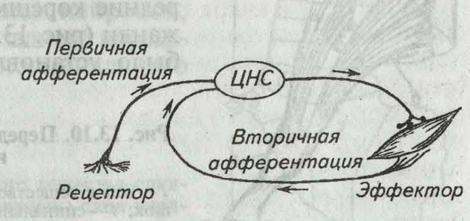


Рис. 13.9. Схема рефлекторного кольца

других нервных центров. Согласно данным А. А. Ухтомского, доминанта характеризуется следующими свойствами:

повышенной возбудимостью;

стойкостью возбуждения;

способностью к суммированию возбуждения;

инерцией, т. е. способностью к длительному удержанию возбуждения после окончания стимула.

13.5. ЧАСТНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

В основе современных представлений о структуре и функции мозга лежит нейронная теория. Несмотря на то что нервные клетки, из которых построен мозг, составляют единую организованную сеть, структура ЦНС настолько сложна, что для анализа ее функциональных свойств целесообразно разделение всего мозга на определенные отделы в соответствии с их развитием, функцией, нейронной организацией и макроструктурой. Такое разделение условно, так как нейроны из отдаленных отделов мозга бывают связаны между собой более тесно, чем территориально ближе расположенные. Такое условное разделение ЦНС удобно как для клинических целей, так и для нейрофизиологического анализа.

13.5.1. СПИННОЙ МОЗГ

Спинной мозг филогенетически представляет собой самое древнее образование ЦНС. Множество и разнообразие рефлекторных процессов (двигательных и вегетативных), осуществляемых спинным мозгом, обусловили его сложную структуру, обилие форм нейронов и межнейронных связей. Спинной мозг заключен в позвоночник и имеет сегментарное строение. От каждого сегмента отходят две пары вентральных и дорсальных корешков, которые соединяются и образуют периферические спинальные нервы.

Афферентные волокна вступают в спинной мозг через задние корешки, а все *эфферентные* волокна выходят из него через передние корешки согласно закону Белла-Мажанди (рис. 13.10). С его открытием впервые было установлено деление нервных воло-

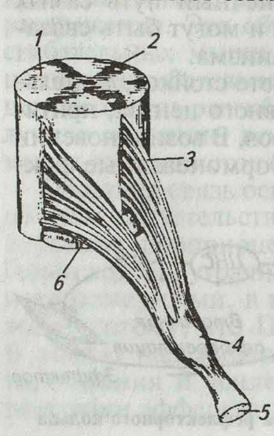


Рис. 13.10. Передние и задние спинномозговые корешки и спинальный ганглий:

1 — белое вещество; *2* — серое вещество; *3* — передний корешок; *4* — спинальный ганглий; *5* — смешанный нерв; *6* — задний корешок

кон на афферентные и эфферентные. Раздражение центрального отрезка любого заднего спинномозгового корешка вызывает сильнейшую болевую реакцию, а раздражение его периферического отдела не сопровождается ответной двигательной реакцией. Раздражение же центрального участка переднего корешка, наоборот, не сопровождается реакцией, а раздражение его периферического отрезка всегда вызывает сокращение определенных мышц. Перерезка задних корешков ведет к потере чувствительности, а перерезка передних корешков вызывает паралич мускулатуры.

В дальнейшем было показано, что в передних корешках проходят кроме моторных нейронов скелетной мускулатуры другие эфферентные нервные волокна — сосудистые, секреторные и идущие к глазным мышцам, что не противоречит закону Белла-Мажанди.

Каждая пара спинномозговых корешков иннервирует определенные участок кожи тела и скелетные мышцы. Сегменты спинного мозга и их корешки обозначаются латинскими буквами, которые указывают на межпозвоночные отверстия, через которые выходят корешки. Шейные позвонки обозначают буквой C (цервикальные), грудные — буквами D и Th (дорсальные, торакальные), поясничные — буквой L (люмбальные), крестцовые — буквой S (сакральные).

На поперечном сечении спинного мозга центрально расположенное серое вещество имеет своеобразную форму «бабочки». В нем различают вентральные и дорсальные рога; последние включают в себя краевую зону, желатинозную субстанцию и основание дорсального рога. По бокам серого вещества находятся латеральные рога, которые хорошо развиты в грудном отделе мозга. Между дорсальными и вентральными рогами лежит промежуточная зона.

Принцип классификации нейронов спинного мозга предложил Рексед. Серое вещество он разделил на 10 пластин (рис. 13.11). 1...4-я пластины образуют «головку дорсального рога» и являются первой сенсорной зоной серого вещества. Из этой области начинается несколько трактов (спинно-таламический и др.), передающих экстерорецептивную чувствительность к высшим центрам.

5-я и 6-я пластины образуют «шейку дорсального рога». В этой области локализуются многочисленные типы вставочных нейронов, получающие входы от волокон заднего корешка и нисходящих путей (кортикоспинального и руброспинального тракта).

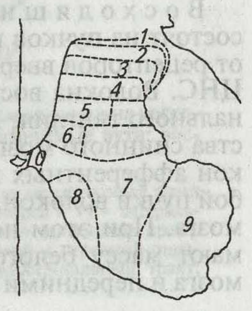


Рис. 13.11. Послойная топография серого вещества спинного мозга по Рекседу. ***Цифрами*** **обозначены слои нервных клеток**

В 7-й и 8-й пластинах локализуются проприоспинальные вставочные нейроны, дающие начало длинным аксонам. Здесь заканчиваются афферентные волокна от проприорецепторов, волокна вестибулоспинального и ретикулоспинального трактов, аксоны проприоспинальных нейронов.

Пластина 9 является первичной моторной областью серого вещества и состоит из мотонейронов спинного мозга, объединенных в функциональные группы. Это конечный общий путь рефлексов спинного мозга.

Пластина 10 окружает спинномозговой канал и содержит наряду с нейронами значительное число глиальных клеток и комиссуральных волокон.

Рефлекторная деятельность спинного мозга. В спинном мозге замыкается очень много рефлекторных дуг, с помощью которых регулируются как соматические, так и вегетативные функции организма. На его различных уровнях расположены центры, которые участвуют в регуляции движений всех мышц головы, шеи, туловища и конечностей. На уровне 3...5-го шейных позвонков находится центр сокращения диафрагмы, а в крестцовом отделе — центры дефекации и мочеполовых рефлексов. Так как от спинного мозга отходят и вегетативные нервы, то он играет большую роль в регуляции сосудистого тонуса, тканевого обмена, расширения зрачков, отделения пота.

Двигательные рефлексы спинного мозга осуществляются через альфа-мотонейроны передних рогов. Дуги этих рефлексов могут быть моносинаптическими и полисинаптическими.

Таким образом, рефлекторная деятельность спинного мозга — это совокупность элементарных двигательных рефлексов и рефлексов поддержания позы. Изолированных рефлексов только спинного мозга не существует. Функционирование и взаимодействие всех рефлексов зависят от регулирующих влияний расположенных выше центров.

Проводниковая функция спинного мозга. Связь спинного мозга с вышележащими отделами ЦНС (стволом мозга, мозжечком и большими полушариями) осуществляется посредством восходящих и нисходящих проводящих путей.

В о с х о д я щ и е п р о в о д я щ и е п у т и спинного мозга состоят из пучков нервных волокон, которые проводят импульсы от рецепторов вверх по спинному мозгу до вышележащих отделов ЦНС. Волокна восходящих путей — это либо аксоны клеток спинального ганглия, либо аксоны тех нервных клеток серого вещества спинного мозга, у которых оканчиваются разветвления волокон афферентных нейронов. Проводящие пути представляют собой пучки волокон, образующих белое вещество столбов спинного мозга. При этом под передними столбами спинного мозга понимают массу белого вещества между передней щелью спинного мозга и передними корешками; боковые столбы — это белое веще-

ство, ограниченное передними и задними рогами серого вещества спинного мозга и соответствующими корешками; задние столбы — белое вещество между задними рогами серого вещества и задними корешками. К восходящим путям относят следующие:

пучки Голля и Бурдаха;

пучки Флексига и Говерса;

спинно-таламические тракты (латеральный и вентральный).

Огромная масса волокон, идущих от мышечных рецепторов, проходит в медиальной части задних корешков и, вступая в спинной мозг, образует пучок Голля и пучок Бурдаха, которые составляют задние столбы спинного мозга (рис. 13.12).

Пучки Голля и Бурдаха являются отростками клеток спинальных ганглиев, восходящими в составе задних столбов до продолговатого мозга. В продолговатом мозге волокна пучков оканчиваются у одноименных ядер Голля и Бурдаха. От клеток этих ядер отходят новые волокна к вышележащим центрам. Кроме волокон, идущих от мышечных рецепторов, в пучках Голля и Бурдаха восходит

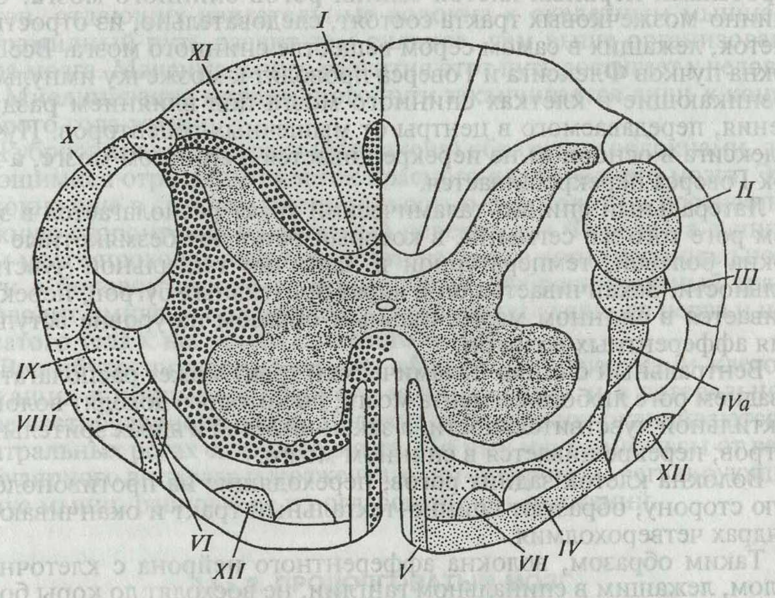


Рис. 13.12. Проводящие пути спинного мозга. Отмечены *слева точками* восходящие, *справа* — нисходящие пути; *кружками* — межсегментные пути; восходящие пути:

I — пучок Голля; *XI* — пучок Бурдаха; *X* — дорсальный спинно-мозжечковый тракт Флексига; *VIII* — вентральный спинно-мозжечковый тракт Говерса и *VI* — латеральный и вентральный спинно-таламический тракт; *XII* — спинно-тектальный тракт. Нисходящие пути (*справа* отмечены точками): *II* и *V* — боковой и передний пирамидный тракт; *III* — руброспинальный тракт; *IV* — вестибулоспинальный тракт; *VII* — оливоспинальный тракт

также часть волокон от рецепторов кожи, воспринимающих раздражение при давлении и прикосновении, — тактильных рецепторов, а также от рецепторов вибрационной чувствительности. Небольшая часть этих волокон доходит до ядер Голля и Бурдаха, а остальные оканчиваются, отдав ряд коллатералей, в сером веществе спинного мозга. Волокна заднего столба не перекрещиваются в спинном мозге.

Дорсальный спинно-мозжечковый тракт, или пучок Флексига, располагается в задненаружной части бокового столба спинного мозга. Волокна данного тракта являются аксонами клеток той же, но отчасти и противоположной стороны спинного мозга. Эти клетки лежат в сером веществе вблизи основания заднего рога, образуя так называемый столб Кларка. Волокна дорсального спинно-мозжечкового тракта оканчиваются у клеток коры мозжечка. Вентральный спинно-мозжечковый тракт, или пучок Говерса, проходит в передненаружной части бокового столба спинного мозга, под пучком Флексига. Волокна этого тракта являются отростками нервных клеток задних рогов спинного мозга. Оба спинно-мозжечковых тракта состоят, следовательно, из отростков клеток, лежащих в самом сером веществе спинного мозга. Все волокна пучков Флексига и Говерса проводят к мозжечку импульсы, возникающие в клетках спинного мозга под влиянием раздражения, передаваемого в центры от мышечных рецепторов. Пучок Флексига в основном не перекрещивается в спинном мозге, а пучок Говерса перекрещивается.

Латеральный спинно-таламический тракт располагается в заднем роге того же сегмента, в который вступают безмякотные волокна болевой, температурной и частично тактильной чувствительности. Заканчивается он в ядрах зрительных бугров, перекрещивается в спинном мозге, главным образом на уровне вступления афферентных волокон.

Вентральный спинно-таламический тракт может располагаться в заднем роге любого сегмента мозга, до которого доходят волокна тактильной чувствительности, а заканчивается в ядрах зрительных бугров; перекрещивается в спинном мозге.

Волокна клеток задних рогов, переходящие на противоположную сторону, образуют спинно-тектальный тракт и оканчиваются в ядрах четверохолмия.

Таким образом, волокна афферентного нейрона с клеточным телом, лежащим в спинальном ганглии, не восходят до коры больших полушарий.

Нисходящие проводящие пути спинного мозга включают в себя:

кортикоспинальные, или пирамидные, пути;

руброспинальный тракт (пучок Монакова, или экстрапирамидный);

вестибулоспинальный тракт.

Кортикоспинальные, или пирамидные, пути являются отростками крупных пирамидных клеток (клеток Беца) двигательной зоны коры больших полушарий. Большая часть волокон пирамидного пути переходит на противоположную сторону в нижней части продолговатого мозга (перекрест пирамид) и образует латеральный кортикоспинальный тракт (перекрещенный пирамидный тракт), расположенный внутри от пучка Флексига в боковом столбе спинного мозга. Меньшая часть волокон пирамидного пути образует передний кортикоспинальный путь (прямой, или неперекрещенный, пирамидный путь), волокна которого образуют узкий пучок, лежащий в переднем столбе белого вещества спинного мозга. Однако и эти волокна переходят на противоположную сторону на уровне того сегмента спинного мозга, в котором оканчиваются данные волокна.

Таким образом, клетки двигательной зоны коры больших полушарий связаны волокнами кортикоспинальных трактов только с противоположной стороны спинного мозга; оканчиваются волокна кортикоспинального тракта у двигательных клеток передних рогов, отдающих двигательные волокна к скелетным мышцам. Пирамидный путь развит тем сильнее, чем выше организована кора мозга. Максимального развития этот путь достигает у человека. Миелинизация пирамидного пути заканчивается лишь к концу второго года жизни.

Руброспинальный тракт (Монакова) образуется волокнами, являющимися отростками клеток красного ядра среднего мозга. Эти волокна еще в среднем мозге полностью переходят на противоположную сторону (так называемый перекресток Фореля), а в спинном мозге проходят впереди от латерального кортикоспинального пути в боковом столбе спинного мозга. Руброспинальный тракт проводит импульсы от мозжечка, ядра вестибулярного нерва и полосатого тела к нейронам спинного мозга.

Вестибулоспинальные тракты образованы отростками клеток, лежащих в покрышке среднего мозга, в оливе и в латеральном ядре вестибулярного нерва. Волокна этих трактов оканчиваются в вентральных рогах спинного мозга. По ним идут импульсы от вестибулярного аппарата и мозжечка к мотонейронам, регулирующие тонус мышц, равновесие и согласованность движений.

13.5.2. ПРОДОЛГОВАТЫЙ МОЗГ И ВАРОЛИЕВ МОСТ

Продолговатый мозг и варолиев мост вместе составляют задний мозг. Анатомически и функционально задний мозг связан со спинным мозгом, мозжечком и большими полушариями головного мозга. В нем замыкаются дуги многих сложнокоординированных двигательных процессов.

Сегментарное строение, четко выраженное в спинном мозге, стерто в продолговатом. Сюда вступают афферентные волокна от слуховых рецепторов, рецепторов полости рта, кожи лицевой части головы, сердца, крупных сосудов и легких, слизистых оболочек глаз, ряда рецепторов желудка, печени, поджелудочной железы, тонких кишок. Но в органах грудной и брюшной полости имеются также рецепторы, от которых афферентные волокна идут не в продолговатый, а в спинной мозг. Эфферентные волокна нейронов продолговатого мозга иннервируют все мышцы лица, сердце, бронхи, гортань, пищевод, желудок, поджелудочную железу, печень, кишечник. Иннервация внутренних органов осуществляется парасимпатическими волокнами совместно с симпатическими волокнами, лежащими в спинном мозге.

Из области продолговатого мозга и варолиева моста выходят следующие черепно-мозговые нервы: тройничный, отводящий, лицевой, слуховой, языкоглоточный, блуждающий, добавочный, подъязычный.

П р о д о л г о в а т ы й   м о з г   играет большую роль в регуляции мышечного тонуса. Скелетные мышцы находятся в постоянном тонусе, за счет которого преодолевается действие силы тяжести и тело сохраняет равновесие. Тонус мышц имеет рефлекторную природу. Начало дуги этого рефлекса лежит в мышцах и сухожилиях.

Если головной мозг вместе со средним мозгом и его красными ядрами удален, а продолговатый мозг сохранен и не отделен от спинного, то у млекопитающих развивается сильное, часами и сутками удерживаемое напряжение разгибательных мышц (рис. 13.13). Конечности такого животного вытянуты, и согнуть их можно лишь с трудом; шейные мышцы, разгибающие голову, напряжены; позвоночник несколько выгнут дугой кверху.

Таким образом, все мышцы, напряжение которых противостоит действию силы тяжести, оказываются после отделения продолговатого мозга от среднего в состоянии длительного тонического напряжения. Это

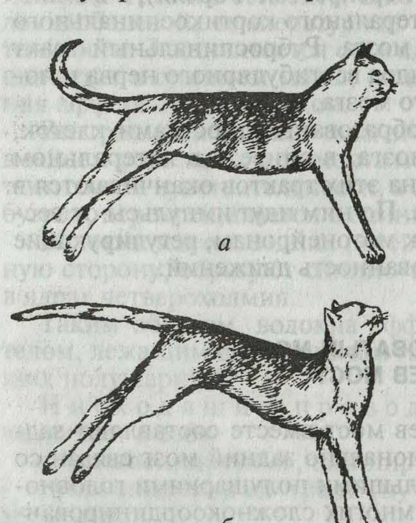


Рис. 13.13. Децеребрационная ригидность:
а — кошка с выключенными большими полушариями (путем перевязки сосудов); *б* — то же при одновременном выключении мозжечка

резкое усиление тонуса разгибательных мышц носит название *децеребрационной ригидности* (децеребрация — удаление мозга выше продолговатого). Тонус разгибателей при децеребрационной ригидности превышает тонус сгибателей, но длительное напряжение сгибателей способствует тому, что конечности становятся как бы твердыми опорами и могут удерживать тяжесть тела.

Децеребрационная ригидность не наступает, если средний мозг животного связан с продолговатым мозгом, а также если продолговатый отделен от спинного мозга. Отсюда следует, что в продолговатом мозге лежат нервные клетки, которые могут приводить в возбуждение спинальные нейроны, иннервирующие разгибатели. Если продолговатый мозг связан со средним мозгом, ригидность также не наступает, т. е. от среднего мозга исходят влияния, угнетающие стимуляцию разгибательных рефлексов со стороны продолговатого мозга.

Заключительный этап в возникновении непомерного тонуса связан с рефлекторной деятельностью ядра вестибулярного нерва. Волокна от рецепторов вестибулярного аппарата в продолговатом мозгу контактируют с массой клеток, образующих так называемое *вестибулярное ядро*. Оперативное удаление вестибулярного ядра и особенно его части, известной как ядро Дейтерса, резко ослабляет децеребрационную ригидность. Разрушение вместе с ядром Дейтерса ретикулярной формации продолговатого мозга совершенно ее прекращает.

Для развития децеребрационной ригидности необходимо поступление в ЦНС импульсов от рецепторов разгибательных мышц. Инъекция в эти мышцы раствора новокаина или перерезка соответствующих задних корешков снимает тонус мышц-разгибателей. Следовательно, децеребрационную ригидность надо рассматривать как результат усиления рефлексов, осуществляемых совместно спинным и продолговатым мозгом в ответ на импульсы, поступающие как от рецепторов мышц-разгибателей, растягиваемых под действием силы тяжести, так и от рецепторов лабиринта. Эти рефлексы в норме всегда уравновешиваются воздействиями, рефлекторно возникающими в среднем мозге, мозжечке, а у высших млекопитающих главным образом в коре больших полушарий.

Роль продолговатого мозга в осуществлении децеребрационной ригидности обусловлена постоянным поступлением импульсов от важнейших рецепторов дыхательной и кровеносной систем, а также с лабиринтов, вследствие этого он постоянно воздействует на рефлекторные центры спинного мозга, повышая их возбудимость. При отделении спинного мозга от продолговатого возбудимость нервного центра никогда не достигает той степени, при которой тонус мышц-разгибателей в ответ на импульсы от их рецепторов рефлекторно усиливался бы до степени, характеризующей децеребрационную ригидность.

Децеребрационная ригидность — это состояние, конечно, совершенно нефизиологичное, но по ней можно судить о взаимоотношениях между разными образованиями ЦНС. Надо заметить, что механизм этого процесса еще не совсем ясен. Это состояние не всегда наступает после децеребрации, иногда оно выражено очень резко, а иногда почти не проявляется.

Продолговатый мозг участвует в регуляции проводниковых рефлексов и в осуществлении таких актов, как ходьба и стояние, для которых необходима интегративная деятельность ЦНС. Бульбарное животное, у которого сохранены лишь спинной и продолговатый мозг, способно к более сложным рефлекторным процессам, чем спинальное, так как все основные функции в более полной мере объединены и скоординированы.

Варолиев мост является центральной частью заднего мозга. Он имеет вид толстого белого вала. Серое вещество образуют ядра черепно-мозговых нервов (V—VIII пары), ядра ретикулярной формации и собственные ядра моста.

Белое вещество состоит из продольных и поперечных пучков нервных волокон. Продольные волокна идут по нижней поверхности моста в продолговатый мозг, образуя в нем пирамиды. Сверху они составляют восходящие и нисходящие пути двусторонних связей моста. Поперечные волокна направляются в ножки мозжечка.

Чувствительные волокна черепно-мозговых нервов проводят сигналы от вкусовых рецепторов языка, рецепторов кожи и мышц головы, глаз и зубов. Эфферентные волокна обеспечивают мимику. Таким образом, рефлекторная деятельность варолиева моста дополняет защитные и пищевые рефлексы, осуществляемые продолговатым мозгом.

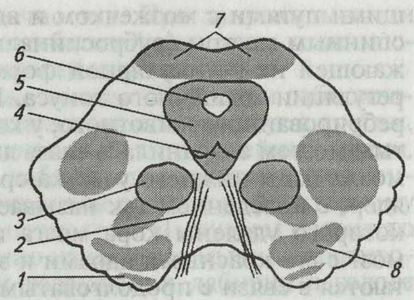
13.5.3. СРЕДНИЙ МОЗГ

Средний мозг, так же как продолговатый мозг и варолиев мост, относится к стволовым структурам. Он представляет собой относительно небольшую часть мозгового ствола. Через средний мозг проходят все восходящие пути, передающие импульсы к таламусу, большим полушариям и мозжечку, а также нисходящие пути, проводящие импульсы к продолговатому и спинному мозгу. В среднем мозге, так же как и в продолговатом, расположены нейроны ретикулярной формации.

Анатомически средний мозг состоит из двух основных частей: дорсального отдела, который представляет собой крышку мозга, или четверохолмие, и базального, который представлен его ножками. Каждая из ножек, в свою очередь, состоит из покрышки, черной субстанции и основания. Покрышка — это продолжение дорсальной части моста, в которой находятся красное ядро и ядро блокового и глазодвигательного нервов (рис. 13.14).

Рис. 13.14. Разрез через средний мозг на уровне ядер глазодвигательного нерва:

1 — ножки мозга; *2* — глазодвигательный нерв; *3* — красное ядро; *4* — ядро глазодвигательного нерва; *5* — центральное серое вещество; *6* — водопровод мозга (сильвиев водопровод); *7* — переднее двухолмие; *8* — черная субстанция



Рефлекторные функции ядер среднего мозга. *Передние бугры четверохолмия* являются первичными зрительными центрами, при участии которых осуществляются некоторые рефлексы в ответ на световые раздражения. К таким рефлексам относятся зрительные ориентировочные рефлексы, проявляющиеся в том, что животное, лишенное больших полушарий, но с сохраненным средним мозгом, реагирует на световое раздражение движением глаз и поворотом головы. Рефлекторные движения глаз происходят благодаря поступлению к глазным мышцам импульсов от ядер глазодвигательного и блокового нервов. Передние бугры четверохолмия принимают участие в осуществлении зрачкового рефлекса, аккомодации глаза, а также в конвергенции — сведении зрительных осей.

Задние бугры четверохолмия представляют собой первичные слуховые центры. При их участии осуществляются ориентировочные слуховые рефлексы. При ориентировочных рефлексах у животных с целым средним мозгом наблюдаются и вегетативные рефлексы: изменение ритма сердечной деятельности, артериального давления.

Ядра четверохолмия обеспечивают сторожевой рефлекс, значение которого состоит в подготовке реакции организма на внезапное раздражение. При этом происходит перераспределение мышечного тонуса: усиление тонуса сгибателей, что способствует быстрой ответной реакции животного.

В *ножках мозга* идут проводящие пути как от нижележащих центров в высшие центры головного мозга, так и от высших центров в спинной и продолговатый мозг. Эти же проводящие пути образуют ножки мозжечка и пучки волокон между скоплениями нервных клеток.

Черная субстанция отвечает за координацию актов глотания и жевания, а также участвует в регуляции пластического тонуса; имеет значение при выполнении пальцами мелких движений, требующих большой точности. Поэтому черная субстанция лучше развита у приматов.

Красное ядро — крупное скопление серого вещества среднего мозга, состоит из крупных и мелких клеток. Оно связано проводя-

щими путями с мозжечком и ядрами полосатого тела, а также со спинным мозгом (руброспинальный путь). Красные ядра с окружающей их ретикулярной формацией, несомненно, участвуют в регуляции мышечного тонуса. Можно сравнить поведение децеребрированного животного, у которого со спинным и продолговатым мозгом сохранилась связь лишь посредством варолиева моста, мозжечка и нижнего участка среднего мозга без области красных ядер, с поведением так называемого таламического животного, у которого удалены кора мозга и подкорковые узлы, но средний мозг с его красными ядрами и зрительные бугры сохранены и остаются в связи с продолговатым мозгом.

Тонические рефлексы ствола мозга. Важнейшая функция ствола мозга, в частности продолговатого и среднего мозга, состоит в перераспределении мышечного тонуса в зависимости от положения тела в пространстве. Перераспределение тонуса осуществляется рефлекторным путем и обеспечивает сохранение равновесия тела. Всю совокупность тонических рефлексов голландский ученый Р. Магнус разделил на две большие группы: статические рефлексы; статокинетические рефлексы.

Статические рефлексы. Выражены при спокойном стоянии, лежании и сидении в различных позах, они обусловливают определенное положение тела в пространстве. Такие рефлексы делятся на две большие группы. Первая группа обеспечивает определенное положение или позу тела — это рефлексы положения, или позотонические рефлексы. Вторая же способствует возвращению тела из неестественного положения в нормальное — это установочные, или выпрямительные, рефлексы.

Позотонические рефлексы включают в себя лабиринтные и шейные. *Лабиринтные рефлексы*, для осуществления которых достаточно наличия продолговатого и спинного мозга, обеспечивают фиксирование конечностей в определенном положении. В эксперименте на шею децеребрированного животного надевали гипсовую повязку, чтобы голова сохраняла постоянное положение по отношению к туловищу. При этом не происходит раздражение проприорецепторов шеи. Затем животное вращали вокруг оси, условно проведенной через оба виска. В положении, когда животное было спиной вниз, тонус разгибателей становился максимальным и конечности вытягивались, а если же оно оказывалось спиной вверх, то тонус этих мышц снижался и конечности сгибались.

На тонус всех мышц помимо лабиринтных влияют также *шейные рефлексы*. Влияние шейных рефлексов сказывается в том, что при поворотах головы по отношению к туловищу справа налево или слева направо тонус разгибателей максимален на той стороне тела, к которой обращено темя. Если же поворачивать голову вокруг оси, условно проведенной через оба слуховых прохода, то при наклоне головы вниз тонус разгибателей увеличивается в зад-

них и снижается в передних конечностях. При запрокидывании головы назад, наоборот, тонус разгибателей передних конечностей увеличивается, а задние конечности сгибаются.

Рефлексы с лабиринтов на шейные мышцы. Шейные и лабиринтные тонические рефлексы осуществляются в связи друг с другом, так как импульсы с лабиринтов влияют на тонус шейных мышц. Максимум тонуса шейных мышц наблюдается при тех положениях головы, когда импульсы с лабиринтов ведут к рефлекторному усилению тонуса разгибателей конечностей. Импульсы с каждого лабиринта влияют преимущественно на шейные мышцы противоположной стороны (поэтому при разрушении лабиринта голова животного повернута в сторону повреждения).

Выпрямительные рефлексы осуществляются средним мозгом и, следовательно, отсутствуют у бульбарных животных. В осуществлении этих рефлексов участвуют рецепторы лабиринтов, шейных мышц и кожи.

Если мезенцефальное животное положить на бок, оно поднимает голову и устанавливает ее в естественное положение теменем кверху. Это происходит в результате возбуждения рецепторов вестибулярного аппарата. Но даже при разрушении вестибулярного аппарата голова выпрямляется в том случае, если тело лежит на боку на какой-нибудь твердой поверхности. В этом случае в ответ на одностороннее раздражение кожи происходит рефлекторное выпрямление головы. Если на это же животное положить сверху доску с небольшим грузом, то происходит симметричное двустороннее раздражение кожных рецепторов и голова снова падает вниз. Если доску убрать, то голова рефлекторно снова поднимается.

Подъем головы — это только первая фаза выпрямительных рефлексов. Вторая фаза заключается в рефлекторном выпрямлении туловища, которое следует за подъемом головы. Этот рефлекс возникает от раздражения проприорецепторов мышц шеи и рецепторов кожи туловища.

Статокинетические рефлексы. Начинаются с одного рецептивного поля — с рецепторов полукружных каналов внутреннего уха. Возникают при угловом или линейном ускорении.

При вращении животного наблюдается нистагм головы, т. е. медленный поворот в сторону, противоположную вращению, и быстрый возврат в исходное положение. Глаза реагируют на вращение аналогичным образом — глазной нистагм. Осуществление статокинетических рефлексов возможно только при участии ядер среднего мозга.

13.5.4. РЕТИКУЛЯРНАЯ ФОРМАЦИЯ

В центральной части ствола мозга находится образование, состоящее из диффузных скоплений клеток различных типов и размеров, которые густо переплетаются множеством волокон, идущих в разные направления. Внешний вид нервной ткани этой об-

ласти под микроскопом напоминает сеть. Дейтерс, впервые описавший ее строение в конце XIX в., назвал ее сетчатой или ретикулярной формацией. Такого разнообразия ядер нет ни в одном отделе ЦНС, что говорит о многообразии ее функций. В ретикулярной формации ствола мозга человека, кошки и кролика выделено множество отдельных ядер и клеточных групп.

В медиальной части продолговатого мозга лежит ретикулярное гигантоклеточное ядро, которое занимает около двух третей ретикулярной формации. Спереди от него располагается ядро лицевого нерва, а сзади — ретикулярное каудальное ядро, граничащее со спинным мозгом. Гигантоклеточное ядро отличается полиморфностью своих составных частей. Кроме гигантских в нем имеются крупные, средние и мелкие нейроны. В других ретикулярных ядрах гигантские нейроны отсутствуют.

Продолжением гигантоклеточного ядра в варолиевом мосту является каудальное ретикулярное ядро моста. Спереди это ядро переходит в оральное ретикулярное ядро моста, которое, в свою очередь, — в клеточную группу, образующую ретикулярную формацию среднего мозга.

В ретикулярную формацию поступает множество афферентных волокон, при этом три ретикулярных ядра, дающие проекции в мозжечок, получают большое количество афферентных волокон из его ядер. Спинно-ретикулярные волокна начинаются из нейронов задних и передних рогов спинного мозга и столбов Кларка, а оканчиваются в медиальных ядрах ретикулярной формации продолговатого мозга и варолиева моста. Кортикоретикулярные волокна возникают из различных областей коры, но преимущественно из лобной доли.

По своим эфферентным связям ядра ретикулярной формации делятся на две группы. Одна из этих групп, состоящая из ретикулярного ядра покрышки моста, латерального и парамедиальных ретикулярных ядер, проецируется в мозжечок. Ядра медиальных областей ретикулярной формации, составляющие вторую группу, посылают свои волокна к другим ядрам ретикулярной формации, к моторным и сенсорным ядрам черепно-мозговых нервов, к нейронам среднего и промежуточного мозга, к различным нейронам коры и спинного мозга.

Ретикулярная формация состоит из двух частей: нисходящей и восходящей. По *нисходящим путям* из среднего и продолговатого мозга к мотонейронам спинного мозга передаются импульсы либо активирующие, либо тормозящие функцию скелетных мышц. Стимуляция медиальных областей ретикулярной формации продолговатого мозга приводит к торможению моносинаптических и полисинаптических рефлексов спинного мозга у анестезированных кошек. Основной поток нисходящих влияний на сегментарную деятельность спинного мозга посылает ретикулярное гигантоклеточное ядро.

Стимуляция латеральных областей ретикулярной формации варолиева моста и среднего мозга вызывает мощное генерализованное усиление моторной активности спинного мозга. Усиление или торможение моторной активности может происходить при раздражении одних и тех же участков мозга, причем тот или иной эффект зависит от интенсивности и продолжительности раздражения ствола мозга.

Ретикулярная формация оказывает модулирующее влияние на возбудимость афферентных переключений, а также передачу афферентных импульсов в сенсорных ядрах ствола головного мозга. Гигантоклеточные и мелкоклеточные ядра рассматриваются как центр вдоха. Медиальная ретикулярная формация не содержит нейронов, принадлежащих собственно дыхательному центру, однако границы, указываемые для расположения респираторных нейронов, захватывают области гигантоклеточного и мелкоклеточного ядер ретикулярной формации, а также область ретикулярного латерального ядра. Инспираторные и экспираторные нейроны, локализованные в соответствующих зонах продолговатого мозга, посылают свои аксоны в спинной мозг. Большинство аксонов респираторных нейронов перекрещивается в нижних частях продолговатого мозга и вступает в спинной мозг вместе с частью неперекрещивающихся волокон.

Ретикулярная система влияет на деятельность сердца, сосудов, органов пищеварения, выделения и т. д. Большое значение имеет ее воздействие на железы внутренней секреции, особенно гипофиз.

Ретикулярная формация оказывает мощное влияние и в восходящем направлении — на кору больших полушарий головного мозга. Стимуляция каудальных и ростральных отделов ретикулярной формации ствола мозга спящего животного приводит к обширной активации коры, выражающейся в десинхронизации электроэнцефалограммы (ЭЭГ), и пробуждению спящего животного, тогда как отключение восходящих ретикулярных путей от коры вызывает у животных глубокий сон. Полученная во время глубокого сна ЭЭГ сходна с таковой при коме или ступоре. Десинхронизация ЭЭГ — реакция активации — происходит в результате возбуждения ретикулярной формации под воздействием любой афферентной системы.

При поражениях только сенсорных трактов явление комы не развивается. Это подтверждает тот факт, что восходящие конические влияния на кору мозга исходят из ретикулярной формации ствола мозга, а именно варолиева моста.

Деятельность восходящих путей поддерживается импульсами от всех рецепторов организма, так как от афферентных волокон, несущих импульсы к таламусу, отходят многочисленные коллатерали к ретикулярной формации. Кроме того, ретикулярная формация получает импульсы от мозжечка, подкорковых ганглиев, гипоталамуса, лимбической системы и коры больших полушарий.

С сетчатой системой связано проявление различных эмоций. Разрушение очень небольшого ее участка в гипоталамусе превращает послушное, прирученное животное в дикое. Раздражение же соответствующего участка ретикулярной формации может вызвать чувство страха наказания или удовольствие.

Оказывая большое влияние на кору и поддерживая уровень активности, ретикулярная формация вместе с тем находится под постоянным регулирующем влиянием коры головного мозга.

13.5.5. МОЗЖЕЧОК

Мозжечок представляет собой образование, расположенное позади больших полушарий мозга над продолговатым мозгом и варолиевым мостом. В эволюционном плане это очень древняя структура. Он участвует в координации всех сложных двигательных актов организма, включая и произвольные движения.

Мозжечок включает в себя среднюю часть — червячок, по бокам которого расположены два полушария и две небольшие боковые доли. Верхняя поверхность полушарий мозжечка представляет собой серое вещество — это кора мозжечка. В сером веществе различают три слоя: поверхностный, или молекулярный; слой клеток Пуркинье и внутренний — гранулярный. В белом веществе мозжечка находятся отдельные скопления серого вещества — ядра мозжечка. В каждом полушарии имеется по три ядра: *зубчатое, пробковидное* и *шаровидное*.

Связь мозжечка с другими отделами ЦНС осуществляется посредством большого количества нервных волокон, образующих толстые пучки: нижние, средние и верхние ножки мозжечка (рис. 13.15). Через нижние ножки проходят пучки Флексига и волокна находящихся в продолговатом мозге ядер пучков Голля и Бурдаха, а также пучки от вестибулярного ядра. Через средние ножки к мозжечку поступают волокна, несущие импульсы от коры больших полушарий; через верхние ножки вступают пучки Говерса и волокна, идущие от переднего четверохолмия.

Эфферентные волокна, идущие от мозжечка, начинаются в его центральных ядрах. Они проходят через верхние ножки мозжечка и заканчиваются с перекрестом в красном ядре среднего мозга, в ядрах таламуса и гипоталамуса, в ретикулярной формации ствола мозга, в подкорковых ядрах и в продолговатом мозге.

Таким образом, мозжечок связан афферентными и эфферентными волокнами со всеми отделами ЦНС.

Наиболее широко используемым подходом для анализа функций мозжечка явился метод его удаления (экстирпация). Первые такие опыты были проведены еще в конце XIX в. Лючиани. Он установил после экстирпации три постепенно переходящие друг в друга стадии нарушения движения:

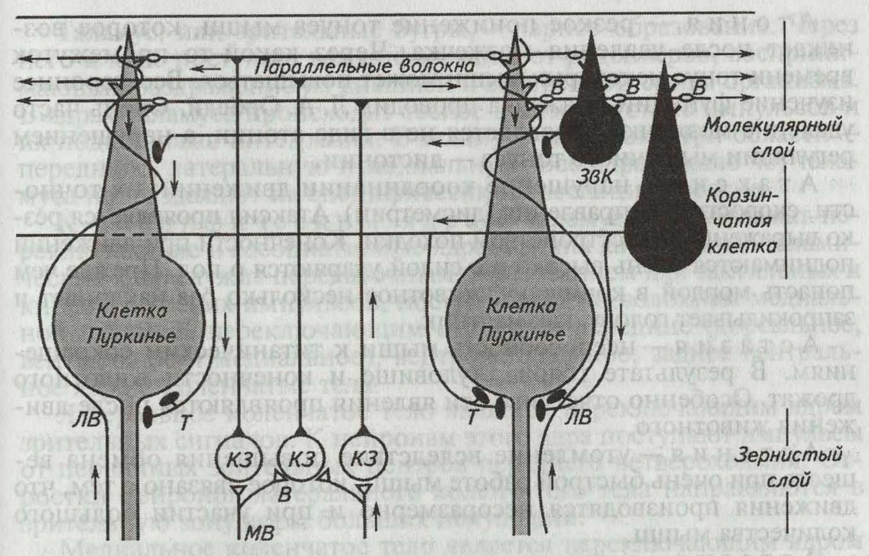


Рис. 13.15. Схема синаптических связей нейронов мозжечка (Дж. Эккле, 1969)

Показаны возбуждающие синапсы, образуемые на грушевидных нейронах (клетки Пуркинье) лазающими волокнами (*ЛВ*), аксонами клеток-зерен (*КЗ*), которые, в свою очередь, активируются мшистыми волокнами (*МВ*), и тормозные синапсы, образованные аксонами звездчатых (*ЗвК*) и корзинчатых клеток (*Т* — торможение; *В* — возбуждение)

стадия раздражения. Обусловлена не только удалением мозжечка, но и травмированием прилежащих к нему отделов мозга, внутричерепным кровоизлиянием, отеком тканей;

стадия выпадения функций. Выявляются характерные симптомы удаления мозжечка;

стадия компенсации. Несколько выравниваются нарушенные двигательные реакции.

В первые дни после операции полного удаления мозжечка животное совершенно беспомощно. Постепенно его движения восстанавливаются, но остаются беспорядочными, оно шатается, падает. В положении стоя для сохранения устойчивости животное широко расставляет конечности.

После удаления одной половины мозжечка конечности соответствующей стороны сильно вытянуты, животное двигается по кругу — это так называемые манежные движения.

Таким образом, удаление или поражение мозжечка вызывает расстройство статических и статокинетических рефлексов. Это указывает на то, что влияние мозжечка распространяется на тонические рефлексы положения тела и установочные рефлексы, осуществляемые центрами ствола мозга, а также на моторную зону коры больших полушарий и связанные с ней нервные центры.

При этом наблюдаются нарушения функций мозжечка.

А т о н и я — резкое понижение тонуса мышц, которое возникает после удаления мозжечка. Через какой-то промежуток времени тонус некоторых мышц может повышаться. Всестороннее изучение функций мозжечка проводил Л. А. Орбели. Очень часто удаление мозжечка проявляется не в виде атонии, а нарушением регуляции мышечного тонуса — дистонии.

А т а к с и я — нарушение координации движений: их точности, скорости и направления (дисметрии). Атаксия проявляется резко выраженным расстройством походки. Конечности при движении поднимаются очень высоко и с силой ударяются о пол. Прежде чем попасть мордой в кормушку, животное несколько раз наклоняет и запрокидывает голову, как маятник.

А с т а з и я — неспособность мышц к титаническим сокращениям. В результате голова, туловище и конечности животного дрожат. Особенно отчетливо эти явления проявляются после движения животного.

А с т е н и я — утомление вследствие повышения обмена веществ при очень быстрой работе мышц, которое связано с тем, что движения производятся несоразмерно и при участии большого количества мышц.

А с т е з и я — потеря чувствительности.

Д е з э к в и л и б р а ц и я — нарушение равновесия. Явно проявляется у обезьян при удалении определенной доли мозжечка, тесно связанной с ядрами продолговатого мозга. После такой операции не происходит нарушения рефлексов положения тела в пространстве и произвольных движений. Пока такое животное лежит, у него не видно никаких нарушений, так как оно способно самостоятельно брать пищу руками и подносить ее ко рту, но сидеть оно может, только прислонясь спиной к опоре, а стоять самостоятельно не способно. Через длительное время после удаления мозжечка все эти симптомы несколько ослабевают, но не исчезают полностью.

Кроме регуляции двигательных функций мозжечок оказывает влияние на вегетативные функции. Раздражение его часто сопровождается симпатическими эффектами: расширением зрачков, повышением артериального давления, учащением пульса, восстановлением работоспособности утомленных мышц. После экстирпации мозжечка ослабляется моторная функция кишечника, тормозится секреция желудочного и кишечного сока.

13.5.6. ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ МОЗГ

Промежуточный мозг состоит из таламуса, или зрительных бугров, гипоталамуса и эпиталамуса. Промежуточный мозг образует стенки третьего желудочка. В процессе эмбриогенеза он формируется вместе с большими полушариями из переднего мозгового пузыря.

Таламус, или зрительные бугры, — парное образование. Через него к коре поступает вся информация от рецепторов, воспринимающих раздражение из внешней и внутренней среды организма. В ядрах таламуса происходит тесное взаимодействие импульсов и их подкорковая интеграция. В таламусе различают три области — переднюю, латеральную и медиальную. Все ядра (около 40) таламуса подразделяют на специфические и неспецифические.

К специфическим ядрам таламуса принадлежат переключающие и ассоциативные ядра. Группа латеральных таламических ядер служит передаточным образованием для тактильных и кинестетических импульсов, поступающих по волокнам медиальной петли. К переключающим относятся передние (дорсальное, вентральное и медиальное), вентролатеральное, заднее вентральное ядра и коленчатые тела.

Латеральное коленчатое тело является переключающим ядром зрительных сигналов. К нейронам этого ядра поступают импульсы от первичных зрительных центров переднего четверохолмия. Отростки нейронов латерального коленчатого тела направляются в зрительную зону коры больших полушарий.

Медиальное коленчатое тело является переключающим ядром слухового пути. Здесь расположены нейроны, к которым поступают импульсы от первичных слуховых центров заднего четверохолмия. Отростки нейронов медиального коленчатого тела идут в слуховую зону коры больших полушарий.

Импульсы, поступающие к таламусу по волокнам от ядер Голля и Бурдаха в продолговатом мозге и по спинно-таламическому пути, а также по волокнам от ядер тройничного нерва, доставляют информацию от рецепторов кожи лицевой части головы, туловища, конечностей и от проприорецепторов. Эта информация поступает в заднее вентральное ядро таламуса и далее по его нейронам в заднюю центральную извилину коры больших полушарий — в соматосенсорную зону.

Передние ядра таламуса получают импульсы от висцерорецепторов и частично от обонятельных рецепторов, далее импульсы идут в лимбическую область больших полушарий.

Ассоциативные ядра таламуса, расположенные в его передней части, получают импульсы от переключающих ядер и передают их в ассоциативные зоны мозговой коры. К ассоциативным ядрам относятся латеральные, медиодорсальное и пушечное ядра. Латеральные ядра таламуса передают импульсы в теменную область коры больших полушарий.

Неспецифические ядра таламуса по своему происхождению более древние; они включают в себя срединные и интраламинарные ядра, а также медиальную часть переднего вентрального ядра. Нейроны неспецифических ядер сначала передают сигналы в подкорковые структуры, от которых импульсация поступает одновременно в разные отделы коры. Неспецифические

ядра служат продолжением ретикулярной формации среднего мозга, представляя собой ретикулярную формацию таламуса.

Таламус отвечает за возникновение ощущений: в его ядрах происходит переработка получаемой информации, в результате которой изменяется характер ощущений. При некоторых поражениях таламуса у животных появляются мучительные болевые ощущения, так, незначительное раздражение, прикосновение к коже, слабый укол вызывают приступы сильнейшей боли. До недавнего времени таламус считался высшим центром болевой чувствительности, но согласно современным данным высший центр болевых ощущений расположен в коре больших полушарий, а таламический болевой центр является промежуточным. Зрительные бугры участвуют и в регуляции мышечного тонуса: при перегрузке мозга по передней границе таламуса мышечный тонус повышается.

Гипоталамус, или подбугорье, образован группой небольших ядер, расположенных у основания мозга вблизи гипофиза под зрительными буграми. Клеточные ядра, образующие гипоталамус, представляют собой высшие подкорковые центры вегетативной нервной системы.

Нейронные образования гипоталамуса формируют преоптическую, переднюю, среднюю, наружную и заднюю группы ядер. В преоптическую группу входят перивентрикулярное, медиальное и латеральное преоптические ядра. Переднюю группу ядер гипоталамуса образуют супрооптическое, супрохиазматическое и паравентрикулярное ядра, среднюю — вентромедиальное и дорсомедиальное ядра. К наружной группе ядер относятся латеральное гипоталамическое ядро и ядро серого бугра. Наконец, в заднем гипоталамусе различают заднее гипоталамическое, переформикальное, премамиллярное, медиальное мамиллярное, супромамиллярное и латеральное мамиллярное ядра. Организация гипоталамуса характеризуется обширными и очень сложными афферентными и эфферентными связями.

Гипоталамус является диэнцефальным концом ретикулярной формации, что определяет их сходство: общий источник происхождения; наибольшая концентрация адреналина и ацетилхолина; на нейронах конвергируют афферентные импульсы. Однако эти структуры резко отличаются друг от друга по соотношению нейросекреторной активности.

Гипоталамус участвует в терморегуляции: раздражение задних ядер приводит к гипертермии. В области средних и боковых ядер нейроны образуют центры насыщения и голода; стимулом служат отклонения в химическом составе притекающей крови. При недостатке в организме воды вследствие активации гипоталамических зон появляется чувство чрезмерной жажды — полидипсия.

В гипоталамусе расположены центры, связанные с регуляцией

полового созревания. В опытах с вживлением электродов в задний гипоталамус животные вызывают самораздражение с высокой частотой в течение длительного времени. Гипоталамус также принимает участие в процессе чередования сна и бодрствования.

Гипоталамическая область находится в тесной морфологической и функциональной связи с гипофизом. Особенно это проявляется в регуляции водно-солевого обмена. Установлено, что перерезка нервного пути, связывающего гипоталамическую область с задней долей гипофиза, ведет к несахарному мочеизнурению — полиурии. Почечные условные и безусловные рефлексы в норме, по-видимому, всегда осуществляются при участии надоптического ядра подбугровой области, эфферентные нейроны которого участвуют в иннервации гипофиза, регулируя отделение антидиуретического гормона. Поступление этого гормона в кровь уменьшается при поступлении воды в организм и увеличивается при водном голодании.

Гипоталамус тесно взаимодействует с задней долей гипофиза, который как бы подвешен к подбугорью на тонкой ножке. Между ними имеются обширные нервные и сосудистые связи. Задняя доля гипофиза, являющаяся по происхождению производным нервной системы, выделяет антидиуретический гормон и гормоны, регулирующие деятельность матки и функцию половых желез. Эти вещества продуцируются клетками супрооптического ядра и передаются в кровь по их аксонам в результате генерации потенциала действия в нейрогипофиз. С передней долей гипофиза (аденогипофиз) и с его средней долей связь гипоталамуса осуществляется через кровь — нейрогуморальным путем.

Эпиталамус представляет собой обонятельный центр и служит местом расположения железы внутренней секреции — эпифиза.

13.5.7. ПОДКОРКОВЫЕ ЯДРА

Подкорковые, или базальные, ядра входят в состав переднего мозга и расположены внутри больших полушарий между лобными долями и промежуточным мозгом. Они являются структурами ядерного типа. К ним относятся хвостатое ядро и скорлупа, названные «полосатым телом» в связи с тем, что они соединены между собой небольшими перемычками серого вещества и разделены пучками нервных волокон. Вместе с бледным шаром вышеперечисленные образования формируют стриопаллидарную систему подкорковых ядер. Базальные ганглии имеют обширные связи с другими отделами головного мозга. К полосатому телу идут афферентные волокна от разных областей коры больших полушарий, мозжечка и таламуса.

Кортикальные волокна берут начало практически из всей новой коры и распределяются по всем зонам полосатого тела. Наибольшее число волокон берет начало от клеток сенсомоторной зоны коры, наименьшее — от клеток зрительной зоны коры. Окончания кортикальных волокон образуют синапсы преимущественно на дендритных отростках полосатого тела. Кортикальные волокна возбуждают нейроны полосатого тела, а медиатором в этих синапсах является глутамат.

Проекции из таламуса берут начало в интраламинарных таламических ядрах, которые устанавливают синаптические контакты с шипиками или основаниями дендритов нейронов скорлупы и хвостатого тела. Это возбуждающие синапсы. Волокна, поступающие из черной субстанции, оказывают тормозящее влияние на активность нейронов.

Ядра стриопаллидарной системы принимают активное участие в координации двигательной активности. Электрическое раздражение хвостатого ядра вызывает стереотипное движение головы и дрожание передних конечностей. Перерезка путей, идущих из черной субстанции в полосатое тело, вызывает у животных неподвижность, отказ от корма и питья, а также отсутствие ответных реакций на внешние раздражения.

У человека полосатое ядро участвует в процессах запоминания: его раздражение может вызвать нарушение обучения и памяти. Стриопаллитарная система способна оказывать тормозящее влияние на различные проявления двигательной активности, а также на эмоциональные компоненты двигательного поведения.

13.6. ФИЗИОЛОГИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Вегетативная нервная система (ВНС) анатомически представляет собой совокупность следующих структурных образований: нервных волокон; периферических нервных узлов (ганглиев), состоящих из нервных клеток; центров в сером веществе ствола мозга и спинного мозга, от клеток которых начинаются нервные волокна; высших центров, находящихся в межуточном мозге на уровне III мозгового желудочка. Представления об общем строении ВНС до сих пор основываются преимущественно на наблюдениях Гаскелла и Дж. Ленгли.

Все функции организма подразделяются на соматические, или анимальные, и вегетативные. Соматические функции включают в себя восприятие раздражения и двигательные реакции, осуществляемые скелетными мышцами, а вегетативные — осуществление обмена веществ в целостном организме (пищеварение, кровообращение, дыхание, выделение, размножение), а также рост. *Соматическая нервная система* обеспечивает сенсорные и моторные функ-

ции организма. *Вегетативная нервная система* обеспечивает эфферентную иннервацию всех внутренних органов, сосудов и потовых желез, а также трофическую иннервацию скелетных мышц, рецепторов и самой нервной системы.

Соматические компоненты реакции организма, осуществляемые скелетными мышцами, в отличие от вегетативных могут быть произвольно вызваны, усилены или заторможены; они находятся в течение всего хода реакции под контролем больших полушарий головного мозга. Вегетативные же компоненты, как правило, не контролируются произвольно. Все образования ВНС делят на этажи. Первый этаж представлен интрамуральными сплетениями (метасимпатическая нервная система), второй — паравертебральными и превертебральными ганглиями, в которых могут замыкаться вегетативные рефлексы независимо от вышерасположенных образований. Третий этаж — это центральные структуры симпатической и парасимпатической системы (скопление преганглионарных нейронов в стволе мозга и спинном мозге). Четвертый этаж представлен высшими вегетативными центрами — гипоталамусом, ретикулярной формацией, мозжечком и базальными ганглиями, корой больших полушарий.

Основная функция ВНС — это регуляция деятельности внутренних органов, при этом симпатическая система, как правило, вызывает мобилизацию деятельности жизненно важных органов, повышает энергообразование в организме — за счет активации процессов гликогенолиза, глюконеогенеза, липолиза, оказывает эрготропное влияние. Парасимпатическая система оказывает трофотропное действие: способствует восстановлению нарушенного во время активности организма гомеостаза. Метасимпатическая нервная система оказывает регулирующее воздействие на мышечные структуры: в желудочно-кишечном тракте регулирует его моторику, а в сердце — сократительную активность.

Симпатическая и парасимпатическая нервные системы построены определенным образом. Центральные нейроны, или преганглионарные нейроны, расположены в стволе мозга (парасимпатические) или в спинном мозге (в торакальном отделе — симпатические, в сакральном — парасимпатические нейроны). Их отростки — преганглионарные волокна — идут до соответствующих вегетативных ганглиев (симпатические — до паравертебральных и превертебральных, парасимпатические — до интрамуральных), где заканчиваются синапсами на постганглионарных нейронах. Эти нейроны дают аксоны, которые идут непосредственно к органу (объекту управления). Эти аксоны называются постганглионарными волокнами.

Метасимпатическая нервная система (МНС). Впервые этот термин ввел А. Д. Ноздрачев. МНС — это комплекс микроганглиообразных структур, расположенных в стенках внутренних органов, обладающих моторной активностью (в желудке, кишечнике, мо-

чевом пузыре, сердце, бронхах). С точки зрения органной принадлежности микроганглиев выделяют кардиометасимпатическую, энтерометасимпатическую, уретрометасимпатическую, везикулометасимпатическую нервные системы. В области шейки матки также имеется метасимпатическая система.

Наиболее изучена МНС кишечника и сердца. В желудочно-кишечном тракте имеются нервные сплетения — подсерозное, межмышечное (ауэрбахово) и подслизистое (мейсснерово). В каждом из этих сплетений находится множество микроганглиев, в которых выделяются три типа нейронов (по Догелю). Нейроны первого типа представляют собой эфферентные нейроны, аксон которых непосредственно контактирует с мышечной клеткой. Нейроны второго типа представляют собой афферентные нейроны. Их аксоны могут переключаться на нейроны первого типа (рефлекторная дуга замыкается на уровне микроганглия), либо идти к паравертебральному или превертебральному ганглиям, переключаясь здесь на другие нейроны, либо доходить до спинного мозга и здесь переключаться на другие нейроны. Таким образом, афферентная импульсация, идущая от микроганглиев, может замыкаться на разных уровнях. Нейроны третьего типа представляют собой ассоциативные нейроны.

Следовательно, метасимпатическая система может осуществлять передачу центральных импульсов за счет того, что парасимпатические и симпатические волокна могут контактировать с метасимпатической системой и тем самым корректировать ее влияние на объекты управления. Она также может выполнять роль самостоятельного интегрирующего образования, так как в ней имеются готовые рефлекторные дуги (афферентные — вставочные — эфферентные нейроны).

Г. И. Косицкий показал, что в изолированном сердце осуществляется процесс рефлекторной регуляции: растяжение правого предсердия стимулирует работу правого желудочка сердца. Этот эффект блокируется ганглиоблокаторами. Аналогично происходит и стимуляция работы левого желудочка сердца.

В желудочно-кишечном тракте метасимпатическая нервная система регулирует моторику кишечника — перистальтику, маятникообразные движения. Это сложный процесс, в котором еще много неясного. Полагают, что благодаря рефлекторным дугам, начинающимся с рецепторов (хемо-, механо-), тонкая регуляция кишечника приурочена к процессу гидролиза и всасывания питательных веществ в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

Детальное изучение микроструктуры и функциональной организации микроганглиев ЖКТ позволило А. Д. Ноздрачеву сформировать представление о том, что в основе деятельности метасимпатической нервной системы лежит функциональный модуль — это скопление определенным образом связанных между собой нейронов, которые и обеспечивают функцию метасимпатической системы.

Симпатическая и парасимпатическая нервные системы. Симпатические нервные волокна значительно более представлены в организме, чем парасимпатические. Симпатические нервы иннервируют все органы и ткани. Парасимпатические же нервы не иннервируют скелетные мышцы, ЦНС, большую часть кровеносных сосудов и матку.

Верхние сегменты симпатического отдела ВНС посылают свои волокна через верхний шейный симпатический узел к органам головы; следующие сегменты — через нижележащие симпатические узлы к органам грудной полости и передним конечностям; грудные сегменты — через солнечное сплетение в верхний брыжеечный узел к органам брюшной полости; поясничные сегменты — через нижний брыжеечный узел к органам малого таза и задним конечностям.

Парасимпатические волокна ко многим органам подходят в составе блуждающего нерва, который иннервирует бронхи, сердце, пищевод, желудок, печень, тонкие кишки, поджелудочную железу, надпочечники, почки, селезенку и часть толстых кишок. Схема общего строения ВНС представлена на рис. 13.16.

Периферическая часть симпатических и парасимпатических нервных путей построена из двух последовательно расположенных нейронов. Ганглии симпатической нервной системы в зависимости от локализации делятся на вертебральные и превертебральные. *Вертебральные ганглии* расположены по обе стороны позвоночника и связаны со спинным мозгом нервными волокнами, образующими белые соединительные ветви. По ним к ганглиям идут преганглионарные волокна от нейронов, тела которых расположены в боковых рогах торако-люмбального отдела спинного мозга. Волокна же постганглионарных симпатических нейронов направляются от узлов к периферическим органам по самостоятельным нервным путям или в составе соматических нервов. В ганглиях пограничного ствола прерывается большинство симпатических преганглионарных волокон, а меньшая их часть проходит через пограничный ствол и прерывается в превертебральных ганглиях.

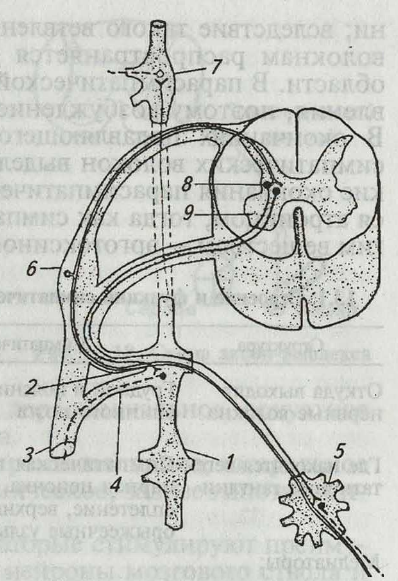
Превертебральные ганглии располагаются на большем расстоянии от позвоночника, чем ганглии пограничного ствола. Они также находятся в некотором отдалении и от иннервируемых ими органов. К числу превертебральных ганглиев относят солнечное сплетение, верхний и нижний брыжеечные узлы. В них прерываются симпатические и преганглионарные волокна, прошедшие без перерыва узлы пограничного ствола (рис. 13.17).

Ганглии парасимпатической системы расположены внутри органов или вблизи них. Внутриорганные ганглии представляют собой богатые нервными клетками сплетения, расположенные в мышечных стенках многих внутренних органов, например сердца, бронхов, средней и нижней третей пищевода, желудка, кишечника, желчного пузыря, мочевого пузыря, а также в железах внешней и внутренней секреции. Аксон первого парасимпатического ней-

Рис. 13.16. Схема строения и связей вегетативной нервной системы

Рис. 13.17. Связи симпатических ганглиев со спинным мозгом:

1 — вертебральный ганглий пограничного ствола; *2* — белая соединительная ветвь; *3* — смешанный нерв; *4* — серая соединительная ветвь; *5* — превертебральный ганглий; *6* — спинальный ганглий; *7* — верхний шейный симпатический узел; *8* — симпатические нейроны; *9* — передний рог спинного мозга



рона, находящийся в среднем мозге, продолговатом мозге или в сакральном отделе спинного мозга, доходит до иннервируемого органа не прерываясь. Второй парасимпатический нейрон расположен внутри этого органа или в непосредственной близости от него — в прилежащем к нему узле.

В преганглионарных волокнах парасимпатической нервной системы медиатор ацетилхолин взаимодействует на постсинаптической мембране постганглионарного нейрона и с Н-холинорецепторами, которые блокируются ганглиоблокаторами. Следовательно, передача возбуждения с преганглионарного волокна на постганглионарный нейрон в парасимпатической системе происходит так же, как и в симпатической. В окончаниях постганглионарных волокон парасимпатической нервной системы в отличие от симпатической выделяется ацетилхолин. Рецепторы, расположенные на постсинаптической мембране клеток органа, — это М-холинорецепторы (мускаринчувствительные холинорецепторы), которые блокируются атропином.

Парасимпатическая система влияет на организм следующим образом: угнетает сердечную деятельность — частоту, силу, проводимость и возбудимость; усиливает работу гладкомышечной мускулатуры бронхов, что приводит к их сужению, а также функцию секреторных клеток трахеи, гладкой мускулатуры и ЖКТ. При раздражении парасимпатических нервов увеличивается кривизна хрусталика, усиливается преломляющая способность глаза, повышается кровенаполнение сосудов половых органов, усиливается слюноотделение и секреция слезной жидкости.

Для симпатической системы характерно такое явление, как мультипликация, т. е. постганглионарных волокон значительно больше, чем преганглионарных; каждое преганглионарное волокно контактирует в ганглии с несколькими нейронами (до 30) и охватывает, в свою очередь, большие участки иннервируемой тка-

ни; вследствие такого ветвления возбуждение по симпатическим волокнам распространяется диффузно, захватывая обширные области. В парасимпатической системе нет такого обильного ветвления, поэтому возбуждение носит более локальный характер. В окончаниях подавляющего большинства постганглионарных симпатических волокон выделяется норадреналин; периферические окончания парасимпатической нервной системы парализуются атропином, тогда как симпатическая система блокируется другим веществом — эрготоксином (табл. 13.1).

13.1. Строение и функции симпатической и парасимпатической нервных систем

Структура	Симпатическая	Парасимпатическая
Откуда выходят нервные волокна	Грудной и поясничный отделы спинного мозга	Средний, продолговатый мозг и пояснично-крестцовый отдел спинного мозга
Где находятся вегетативные ганглии	Симпатическая преганглионарная цепочка, солнечное сплетение, верхний и нижний брыжеечные узлы	Вблизи иннервируемых органов или внутри них (интрамуральные ганглии)
Медиаторы:		
в ганглиях	Ацетилхолин	Ацетилхолин
в органах	Адреналин и норадреналин, кроме вазодилататоров и потоотделительных нервов, где медиатор — ацетилхолин	»
Функциональное назначение	Мобилизация всех функций организма при различных нагрузках (физических и эмоциональных)	Восстановление ресурсов, обеспечение функций на уровне физиологического покоя

Аксон-рефлексы. При раздражении вегетативных нервов обнаружены своеобразные реакции, получившие название *аксон-рефлексов* или *псевдорефлексов*. Эти реакции были описаны Ленгли, который отрицал существование истинных рефлексов, осуществляемых вегетативными ганглиями. Аксон-рефлексы отличаются от истинных рефлексов тем, что при них не происходит передачи возбуждения с рецепторного нейрона на эффекторный. Они могут возникать в том случае, если аксоны пре- или постганглионарных нейронов ветвятся таким образом, что одна ветвь иннервирует один орган или одну его часть, а другая — другой орган или другую его часть. Вследствие такого ветвления аксонов раздражение одной ветви может вызвать распространение возбуждения и по второй ветви, в результате этого может произойти реакция отдаленного от места раздражения органа (рис. 13.18).

На активность нейронов парасимпатической и симпатической нервных систем оказывают влияние высшие нервные центры.

Г и п о т а л а м у с играет большую роль в регуляции функций организма. Он представляет собой скопление более чем 32 пар ядер. В нем различают следующие 4 области или группы ядер:

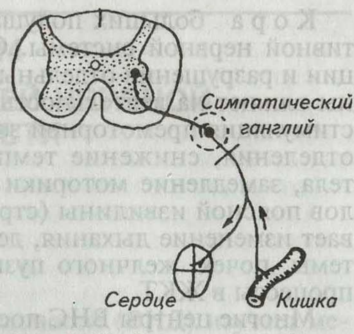


Рис. 13.18. Схема аксон-рефлекса

1. Преоптическую, которая включает в себя перивентрикулярное ядро, медиальное и латеральное преоптические ядра.

2. Переднюю — супраоптическое, супрахиазматическое, паравентрикулярное и переднее гипоталамическое ядра.

3. Среднюю — вентромедиальное, дорсомедиальное, аркуатное и латеральное гипоталамическое ядра.

4. Заднюю — супрамамиллярное, премамиллярное, латеральное и медиальное мамиллярные, субталамическое, заднее гипоталамическое и периформиатное ядра.

В гипоталамусе находятся ядра, которые стимулируют преимущественно либо парасимпатические нейроны мозгового ствола и спинного мозга, либо симпатические нейроны спинного мозга. Их называют соответственно *трофотропными* и *эрготропными* ядрами. Они расположены в передних и задних отделах гипоталамуса, но без четкой локализации. Ядра гипоталамуса являются высшими вегетативными центрами.

Таким образом, благодаря обширным связям гипоталамуса с различными структурами мозга, за счет продукции гормонов и нейросекреции гипоталамус участвует в регуляции многих функций организма через гуморальные механизмы, изменяя продукцию гормонов гипофиза. Гипоталамо-гипофизарные связи осуществляются по двум типам — через аксоны с нейрогипофизом и через систему портальных сосудов с передним гипофизом. Гипоталамус, являясь центральной структурой лимбической системы, управляет эмоциональными реакциями, которые приобретают конкретную вегетативную и эндокринную окраску.

М о з ж е ч о к также играет важную роль в регуляции функций организма. Он, как и симпатическая нервная система, выполняет адаптационно-трофическую функцию, т. е. способствует активации всех резервов организма для выполнения мышечной работы. Будучи одним из важнейших центров, мозжечок принимает участие в регуляции вегетативного обеспечения мышечной активности. Он влияет на возбудимость вегетативных нервных центров и тем самым способствует адаптации организма к выполнению двигательных актов. Таким образом, его можно рассматривать как посредник между вегетативной и соматической нервной системами.

К о р а больших полушарий выступает как регулятор вегетативной нервной системы. С помощью методов электростимуляции и разрушения отдельных областей коры показано, что нейроны влияют на деятельность многих органов. Например, электростимуляция премоторной зоны коры вызывает уменьшение потоотделения, снижение температуры противоположной стороны тела, замедление моторики желудка. Разрушение передних отделов поясной извилины (структуры лимбической системы) вызывает изменение дыхания, деятельности сердечно-сосудистой системы, почек, желчного пузыря, меняет моторику и секреторные процессы в ЖКТ.

Многие центры ВНС постоянно находятся в состоянии тонуса, вследствие чего иннервированные ими органы непрерывно получают от них возбуждающие или тормозящие импульсы. Тонус вегетативных центров поддерживается притоком к ним афферентных нервных импульсов от рецепторов внутренних органов и отчасти от экстерорецепторов, а также воздействием на них химического состава крови и цереброспинальной жидкости. Например, тонус той группы нервных клеток ядра блуждающего нерва, которые посылают импульсы к сердцу, поддерживают, с одной стороны, нервные импульсы, поступающие к ним от барорецепторов артериальных стенок, а с другой — гуморальные факторы (адреналин, кальций).

Глава 14
ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Физиология высшей нервной деятельности (ВНД) изучает механизмы работы мозга, определяющие поведение животных.

Поведение не сводится лишь к проявлениям внешней двигательной активности, а включает в себя процессы, благодаря которым живой организм чувствует внешний мир и состояние своего тела, адекватно реагирует на возникающие стимулы. Кора больших полушарий головного мозга и ближайшие к ней подкорковые образования играют первостепенную роль в этих процессах, так как являются высшим отделом ЦНС животных.

Деятельность коры головного мозга базируется на условно-рефлекторных связях. В отличие от ВНД, обеспечивающей наиболее тонкое и совершенное приспособление организма к окружающей среде, низшая нервная деятельность направлена на объединение и согласование функций внутри организма.

Впервые представление о рефлекторном характере деятельности высших отделов головного мозга было широко и подробно развито основоположником отечественной физиологии И. М. Сеченовым в его книге «Рефлексы головного мозга». До Сеченова физиологи и неврологи не решались даже поставить вопрос о возможности объективного физиологического анализа психических процессов, которые оставались объектом изучения субъективной психологии.

Идеи И. М. Сеченова получили блестящее развитие в замечательных трудах И. П. Павлова, открывшего пути объективного экспериментального исследования функций коры большого мозга, разработавшего метод условных рефлексов и создавшего учение о высшей нервной деятельности. Павлов показал, что в то время как в нижележащих отделах ЦНС — подкорковых ядрах, мозговом стволе, спинном мозге — рефлекторные реакции осуществляются врожденными, наследственно закрепленными нервными путями, в коре большого мозга нервные связи вырабатываются заново в процессе индивидуальной жизни животных в результате сочетания бесчисленных, действующих на организм и воспринимаемых корой, раздражений. Созданное И. П. Павловым учение о ВНД доказало единство телесных и психических явлений.

14.1. ПОНЯТИЕ О НЕРВИЗМЕ

Приспособление к окружающей среде осуществляется не с помощью простых рефлексов, а в результате множества врожденных и приобретенных реакций, образующих сложную систему. Составные этой системы соединены многообразными связями, а их реализация сопровождается психическими явлениями.

Таким образом, в физиологии сформировалось современное направление — н е р в и з м. Под нервизмом следует понимать такой методологический подход, который признает ведущую роль ЦНС и коры больших полушарий в регуляции всех функций организма. Существовали и другие направления; так, канадский ученый Г. Селье считал, что главную роль в регуляторных механизмах играет эндокринная система.

Нервизм базируется на трех основных принципах: детерминизме, структурности, анализе и синтезе.

Принцип детерминизма или причинности. Каждое явление имеет свою причину. И. М. Сеченов писал: «Все акты сознательной и бессознательной жизни есть рефлексы». А рефлекс — это ответ на раздражение, т. е. для возникновения каждого рефлекса должна быть причина, а именно действие того или иного раздражителя.

Принцип структурности. Все нервные явления происходят в определенных материальных субстратах. Каждый новый условный рефлекс сопровождается образованием новой временной связи в определенных структурных образованиях высших отделов ЦНС.

Вопрос о локализации функций в коре больших полушарий до сих пор вызывает споры. С одной стороны, еще со времен Бехтерева известно, что каждый участок коры имеет определенную функцию, т. е. связан с какими-либо рецепторами, являясь центром данного анализатора, либо с какими-либо органами (мышцами, внутренними органами); с другой стороны, функции нейронов коры могут меняться, так как нервные центры обладают высокой пластичностью. Кроме того, нейроны коры могут входить в разные нервные центры, перекрывать их, поэтому в нервизме принято за основу локализации функций в коре.

И. П. Павлов разработал учение о динамической локализации функций в коре больших полушарий. Согласно этому учению корковый конец каждого анализатора состоит из двух основных частей — ядра и периферических элементов. Клетки ядра высоко специализированы и способны к тонкому различению соответствующих раздражителей (звуковых, зрительных и т. д.) и концентрируются в определенной зоне. Вместе с тем в коре присутствуют значительно менее специализированные, неспособные к высшему анализу и синтезу элементы. Периферические элементы могут иногда брать на себя функции ядра в случае его повреждения, но не способны заменять его полностью. В результате многих исследований было доказано, что кора больших полушарий способ-

на к динамической перестройке своих функций, т. е. высокая специализация нервных центров сочетается с их гибкостью и пластичностью.

Кора больших полушарий обладает выраженной специализацией нервных центров. В ней расположены сенсорные, моторные и ассоциативные зоны. Сенсорные зоны — это проекции периферических рецепторных полей, или корковый центр анализаторов. В каждом полушарии есть две зоны представительства чувствительности: *соматическая* (кожная и суставно-мышечная) и *висцеральная* (рецепция внутренних органов). Эти зоны еще называют первой и второй соматосенсорными зонами. Имеются также слуховые, тактильные и зрительные зоны.

Зрительная зона находится в затылочных долях больших полушарий, слуховая — в височных, обонятельная — в аммоновом роге древней коры. В области задней центральной извилины лежит тактильная зона, куда поступают импульсы от рецепторов кожи, реагирующих на прикосновение и давление. В премоторной области интерорецептивная зона получает афферентные импульсы от внутренних органов: раздражение или удаление этой зоны приводит к изменению дыхания, работы сердца, просвета сосудов, к нарушению секреторной и моторной деятельности желудочно-кишечного тракта и т. д.

Чем больше рецепторов приходится на какие-либо рецепторные периферические поля, тем большей зоной эта рецепция представлена в коре.

Моторные зоны характеризуются строгой локализацией функций. Локализация моторной зоны различна и зависит от вида животных: у плотоядных она лежит вокруг и в глубине крестовидной борозды, у овец и коз — преимущественно в области верхней лобной извилины, у свиней — между венечной бороздой и передней ветвью сильвиевой борозды, у лошадей — сбоку от латеральной крестовидной борозды, а также в области средней ветви верхней сильвиевой борозды.

В моторной зоне сосредоточены двигательные центры, посылающие сигналы к отдельным скелетным мышцам противоположной половины тела. Сюда поступают и анализируются импульсы от рецепторов, заложенных в толще мышц, сухожилиях и суставах. Здесь же находится конечная станция чувствительных импульсов. Размеры двигательной коры зависят от вида животных и способности организма совершать сложные движения.

Ассоциативные зоны, или вторичные сенсорные зоны, окружают первичные сенсорные зоны полосой в 1...5 см. Клетки этих зон отзываются на раздражение разных рецепторов, т. е. на них конвергируют афферентные пути, идущие от различных рецепторных систем. Удаление этих зон не влечет за собой потерю данного вида чувствительности, но при этом нарушается способность правильно интерпретировать значение действующего раздражителя.

Анализ и синтез. Это основной принцип работы коры больших полушарий. Анализ — это способность выделять отдельные элементы из окружающей среды. Первичный анализ начинается в рецепторном аппарате благодаря специализации рецепторов. Здесь происходит кодирование сигналов внешней среды в нервные импульсы и посыл их в вышележащие центры. Второй этап анализа осуществляется на уровне таламуса и подкорковых ганглий, а третий — в коре больших полушарий. Сигналы от каждого рецептора достигают определенных клеток коры. Число клеток, вовлекаемых в реакцию, и частота импульсов в каждой из них широко варьируют в зависимости от силы, длительности и крутизны нарастания раздражителя. Поэтому создаются условия, при которых каждому периферическому раздражению соответствует свой пространственно-временной рисунок возбуждения в коре. Таким образом распознаются близкие по виду и свойствам раздражения. Это достигается выработкой внутреннего торможения, ограничения распространения возбуждения на другие клетки коры.

Синтез раздражений — это связывание, обобщение, объединение возбуждений, возникающих в различных участках коры благодаря взаимодействию между нейронами. Проявлением синтетической деятельности коры является образование временных связей, составляющих основу выработки условного рефлекса.

Наиболее простой формой аналитико-синтетической деятельности является выработка условного рефлекса при действии какого-либо одного раздражителя.

Анализ и синтез неразрывно связаны между собой. Воздействие на организм двух отдельных раздражителей — это наиболее примитивные формы анализа и синтеза. О более сложных формах аналитико-синтетической деятельности коры полушарий большого мозга можно судить на основании анализа комплексных раздражений, включающих ряд компонентов. Для этого в качестве условного раздражителя применяется несколько сигналов, следующих друг за другом в определенном порядке; в другом порядке те же сигналы используются без подкрепления. Если дифференцировка вырабатывается, то это свидетельствует о том, что корой полушарий большого мозга сигналы воспринимаются не только в отдельности и не только суммарно, но и в определенной последовательности.

Сложные формы синтетической деятельности коры большого мозга ярко выражены в явлениях, обозначаемых понятиями *динамического стереотипа*. И. П. Павлов говорил, что «динамический стереотип — это сложная уравновешенная система внутренних процессов больших полушарий, соответствующая внешней системе условных раздражителей». На стереотип раздражений вырабатывается стереотип реакций коры. В наличии динамического стереотипа можно убедиться, если в каком-либо опыте повторно испытать действие только одного из условных раздражителей, входящих в систему. Например, вырабатывается стереотип услов-

ных рефлексов слюноотделения на такие условные раздражители, как стук, шипение, звонок, свет, а затем применяется только один из раздражителей — стук или звонок. Оказывается, эффект будет различный по силе в зависимости от того, какой раздражитель стоял ранее на этом месте, т. е. примененный раздражитель дает эффекты, свойственные не ему, а тем раздражителям, которые предшествовали. Выработанный стереотип облегчает деятельность коры как регулирующего органа. Системная деятельность мозга не является строго постоянной: возможны замены одной системы другой. У сельскохозяйственных животных динамический стереотип вырабатывается в процессе режима дня, кормления, содержания и нарушение его ведет к срыву нервной системы, снижению продуктивности.

14.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИЙ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ

Метод наблюдения за поведением животного в различных условиях, при различном состоянии является наиболее простым и доступным для изучения ВНД. Однако из-за субъективной оценки его можно использовать только вместе с другими методами.

Метод раздражения коры заключается в том, что под наркозом обнажают участок коры больших полушарий и ее определенные точки раздражают электрическим током или химическими веществами. С помощью этой методики Фритч и Гитциг (1870) установили локализацию так называемой моторной зоны в коре собаки. Впоследствии методом раздражения было установлено местоположение моторной зоны в коре других видов животных.

Чтобы избежать влияния наркоза, метод раздражения коры применяют и в хронических опытах. Через отверстия, просверленные в определенных участках черепа, вводят электроды, соединенные с источником тока. Раздражение наносят после заживления ран.

Метод удаления коры или отдельных ее участков также дает возможность выяснить функции различных зон и коры в целом. Наблюдения ведут за животными, оправившимися после операции. После удаления определенного участка коры выпадают или нарушаются связанные с ним функции. Так, у собаки после удаления затылочной доли коры изменяются зрительные функции — она перестает узнавать хозяина, равнодушно смотрит на бегущую кошку, а если удаляют височную долю — нарушается слуховая функция и т. д. Полное удаление коры головного мозга у разных видов животных показало, что чем выше эволюционное развитие животного, тем тяжелее последствия и серьезнее нарушения в его поведении.

При изучении функций коры больших полушарий с успехом используют анатомические, гистологические, гистохимические, биохимические методы исследования, а также данные клинического наблюдения и посмертного вскрытия.

Метод записи биотоков коры больших полушарий получил широкое распространение. Регистрация биотоков мозга называется электроэнцефалографией, а сама кривая записи биотоков — электроэнцефалограммой. Биотоки записывают с помощью очень чувствительных приборов — электроэнцефалографов. Специфика методики укрепления электродов у разных видов животных обусловлена строением их черепа. У коров очень толстая кожа, мощная подкожная клетчатка и лобно-раковинные пазухи создают большое сопротивление при регистрации биотоков мозга от накладных электродов, поэтому А. Н. Голиков и Е. И. Любимов (1969) разработали методику вживления электродов в твердую мозговую оболочку коров, что дало возможность получать энцефалограммы различных зон коры мозга при различном физиологическом состоянии животных.

Метод условных рефлексов, разработанный И. П. Павловым, открыл пути к изучению головного мозга как сложной целостной функциональной системы. Он является основным при изучении процессов в коре больших полушарий. С его помощью можно строго научно, объективно анализировать сложную деятельность коры, не прибегая к психологической субъективной оценке. Сущность метода условных рефлексов будет изложена далее.

Кибернетические методы. Внимание исследователей все больше привлекают сложные процессы управления. Проблема регуляции становится центральной. Возникают новые разделы науки, которые позволяют понять эти процессы: теория автоматического управления, теория информации, теория игр и т. д. Основной вывод кибернетики заключается в том, что математические методы, используемые при анализе работы автоматов и машин, применимы и к анализу деятельности живого организма.

14.3. ХАРАКТЕРИСТИКА УСЛОВНЫХ РЕФЛЕКСОВ И МЕХАНИЗМ ИХ ОБРАЗОВАНИЯ

Рефлексы являются формой функциональной активности нервной системы, и основная часть деятельности животного представляет собой результат реализации рефлексов. Различают условные и безусловные рефлексы.

Безусловные рефлексы — это врожденные, наследственно передающиеся реакции организма. *Условные* рефлексы — это реакции, приобретенные организмом в процессе индивидуального развития на основе жизненного опыта. Безусловные рефлексы являются ви-

довыми, т. е. свойственны всем представителям данного вида, условные же рефлексы — индивидуальные. В осуществлении безусловных рефлексов ведущая роль принадлежит низшим отделам ЦНС — подкорковым ядрам, мозговому стволу и спинному мозгу, а осуществление условных рефлексов является преимущественно функцией коры. После удаления коры у собак сохраняются и могут образовываться вновь только самые примитивные условные рефлексы.

Не все безусловные рефлексы проявляются сразу с момента рождения. Они входят в состав укрепившегося в процессе филогенеза и наследственно передающегося фонда рефлекторных реакций (локомоторная деятельность, половые акты и т. д.). Все условные рефлексы вырабатываются на базе безусловных. Безусловные рефлексы имеют готовую к моменту рождения рефлекторную дугу, а дуга условного рефлекса формируется в течение жизни с образованием временных связей.

Безусловные рефлексы вызываются специфическими для данной деятельности раздражителями (корм, боль, свет и т. д.), а условные рефлексы не требуют специфического раздражителя: любой индифферентный сигнал может стать условным при его сочетании с безусловным.

Механизм образования условных рефлексов. Условные рефлексы — это рефлексы, вырабатываемые в течение индивидуальной жизни благодаря формированию временных нервных связей в коре больших полушарий.

Существуют определенные закономерности, соблюдение которых необходимо при выработке того или иного условного рефлекса. Многочисленные исследования, проведенные в лаборатории И. П. Павлова, показали, что условный рефлекс можно выработать только при таком сочетании раздражителей, при котором начало действия индифферентного, т. е. безразличного к данному виду деятельности сигнала, предшествует началу безусловного раздражения. При всех других способах сочетания, т. е. одновременном воздействии обоих раздражителей или при включении условного сигнала на фоне уже начавшегося безусловного раздражения, условный рефлекс не вырабатывается, а если и возникает, оказывается очень слабым и быстро угасает (рис. 14.1).

Дальнейшие исследования позволили уточнить это положение. Выяснилось, что существует некоторый минимальный временно́й промежуток, на который начало воздействия условного сигнала должно опережать безусловное раздражение. Для условных оборонительных двигательных рефлексов этот минимальный промежуток составляет примерно 0,1 с; при более коротком интервале условный рефлекс не вырабатывается.

Обязательным условием выработки условных рефлексов является нормальное деятельное состояние больших полушарий мозга, отсутствие патологических процессов в организме и каких-либо

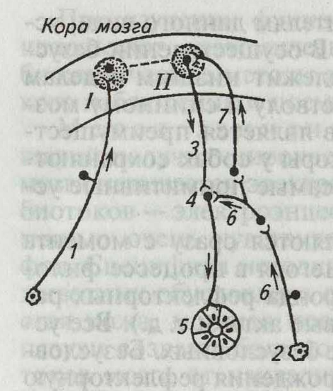


Рис. 14.1. Схема образования условного рефлекса:

I — центр безусловного раздражителя; *II* — центр условного раздражителя; *1—3—4—5* — дуга безусловного слюноотделительного рефлекса; *2—6—4—5* и *2—6—7—3—4—5* — дуги условного слюноотделительного рефлекса. *Пунктир* — временная нервная связь

посторонних раздражений, вызывающих кроме исследуемых условных и безусловных рефлексов другие, в частности ориентировочные, или висцеральные, рефлексы.

Каждый рефлекс характеризуется той или иной деятельностью эффекторов, т. е. тем, как и какие органы, в каком сочетании и в какой последовательности проявляют свою деятельность при данном рефлексе. Каждый условный рефлекс определяется родом подкрепляющего его безусловного рефлекса. Например, если звук свистка подкреплять дачей еды, то свисток будет вызывать пищевой условный рефлекс; если же подкреплять звучание свистка вливанием в рот собаки слабого раствора кислоты, то на свисток вырабатывается оборонительный секреторный условный рефлекс. В первом случае на звук свистка будет выделяться слюна, богатая органическими и бедная неорганическими веществами. Во втором — слюна, содержащая больше солей, чем органических соединений. Если звук свистка подкреплять введением воды в желудок, то это будет вызывать условно-рефлекторное увеличение мочеотделения. Если же звук свистка сопровождать вдыханием диоксида углерода, вызывающего усиление дыхания, он будет вызывать дыхательный условный рефлекс, усиление легочной вентиляции. Таким образом, характер проявления условных рефлексов зависит только от того безусловного рефлекса, который подкрепляет данный условный раздражитель.

Основываясь на исследованиях И. П. Павлова, его последователи показали зависимость всех функций организма от влияния коры. Кора головного мозга благодаря выработке условных рефлексов постоянно влияет на все процессы в организме.

Безусловным раздражителем, на базе которого образуется условный рефлекс, может быть как раздражение определенных рецепторов, так и непосредственное раздражение определенных отделов ЦНС, возбуждение от которых доходит до коры больших полушарий. Так, условный рефлекс образуется при сочетании условного сигнала: например, звука звонка с электрическим раздражением коры полушарий или подкорковых ядер. Вырабатываемые при этом условные рефлексы не отличаются по своим свойствам от условных рефлексов, образованных на базе безусловного раздражения рецепторов.

Условные рефлексы могут возникнуть и в том случае, когда безусловным раздражителем служит химическое раздражение, действующее на кору больших полушарий или подкорковые структуры.

Сочетание по времени действия условного и подкрепляющего его безусловного (или другого условного) раздражителя — это основное условие, определяющее выработку условного рефлекса. Установлено, что условные рефлексы вырабатываются быстрее или более прочные, если условный раздражитель несколько опережает безусловный.

На выработку условных рефлексов влияет и сила условного раздражителя. При прочих равных условиях (при одинаковой силе безусловного рефлекса) условные рефлексы на слабые раздражители вырабатываются труднее, чем на более сильные. Условные рефлексы зависят не только от силы условных раздражителей, но и от силы подкрепляющих безусловных раздражителей. Усиление безусловного раздражителя и тем самым безусловного рефлекса ведет к усилению условного рефлекса, который не подкрепляется.

При очень сильных безусловных рефлексах очень часто слабейший раздражитель может вызвать весьма повышенную реакцию. У человека сильная реакция дыхательного, сердечно-сосудистого и двигательного аппаратов может наступать в ответ на шепотом произнесенное слово.

Кора мозга способна реагировать на различные интервалы времени, прошедшие между теми или иными раздражителями. Например, если собаке давать корм через каждые 10 мин, то к концу десятой минуты после начала предыдущего кормления начинается слюноотделение и проявляется двигательная пищевая реакция. Отсчет времени корой головного мозга основан на следовых раздражениях, а также на импульсах, поступающих в нее от рецепторов тех органов, которые осуществляют ритмическую деятельность (сердце, дыхательный аппарат). При более длительных интервалах это явление связано с раздражением рецепторов, зависящих от состояния пищеварительных органов, длительности периодов бодрствования.

Очень часто даже слабое индифферентное раздражение вызывает ориентировочный или исследовательский рефлекс. И. П. Павлов часто обозначал его как рефлекс «что такое?». Этот рефлекс выражается постановкой головы, ушных раковин в направлении к источнику раздражения, в приближении к раздражающему объекту и в его обнюхивании. При частом повторении раздражителя, вызывающего ориентировочный рефлекс, этот рефлекс постепенно слабеет, а затем исчезает. Исчезновение ориентировочного рефлекса зависит не от того, что раздражитель перестал воздействовать на рецепторы и нервные центры, а в связи с тем, что в коре больших полушарий при повторном применении индифферентного агента развивается процесс размножения.



Рис. 14.2. Схема образования пищевого условного рефлекса на звуковой раздражитель

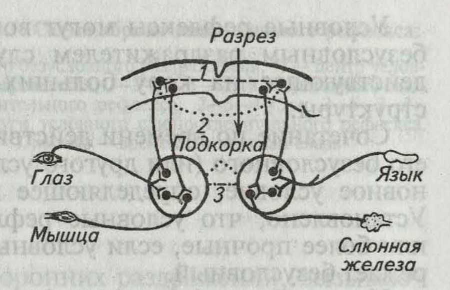


Рис. 14.3. Временная связь между зрительным и слюноотделительным безусловным рефлексом (по С. А. Асратяну):

1 — связь через серое вещество коры; *2* — связь через ассоциативные пути белого вещества; *3* — связь через подкорковые центры

Методики выработки условных рефлексов. Классическая слюноотделительная методика (павловская). И. П. Павлов изучал деятельность коры больших полушарий по условно-рефлекторным реакциям слюнной железы, проток которой выводил наружу. В качестве условных раздражителей можно использовать самые различные звуковые и световые сигналы, запахи, прикосновения к коже и т. д. Так как предметы в лаборатории, вид самого экспериментатора выступают в качестве условных раздражителей, то наблюдать за условно-рефлекторной деятельностью животных нужно в изолированных звуконепроницаемых камерах (рис. 14.2, 14.3).

Слюноотделительная методика сыграла исключительную роль в изучении основных закономерностей высшей нервной деятельности. Важное преимущество этой методики заключается в том, что по количеству выделяющейся слюны можно проследить степень процессов возбуждения и торможения в соответствующих областях коры больших полушарий. Много выделяется слюны — значит, сильный процесс возбуждения, уменьшается количество слюны — возбудительный процесс слабеет. Однако широкому применению этой методики препятствовали необходимость предварительной тонкой операции, тщательный послеоперационный уход за животными. Кроме того, собаки во время опытов должны находиться в неподвижном положении в специальном станке в звуконепроницаемой камере, отчего сравнительно быстро засыпают. Слюноотделительная методика применялась и применяется преимущественно на собаках в условиях эксперимента.

Двигательно-оборонительная методика впервые разработана на собаках В. М. Бехтеревым и В. П. Протопоповым, в дальнейшем была применена для изучения высшей нервной деятельности сельскохозяйственных животных. Известно, что

слюноотделение у них имеет ряд видовых особенностей, которые затрудняют применение слюноотделительной методики. Поэтому для выработки условных рефлексов у лошади и жвачных используют двигательно-оборонительную методику. Безусловным рефлексом в этом случае служит оборонительный рефлекс — сгибание конечности на ее раздражение индукционным током. Перед нанесением раздражения током в области путового сустава передней конечности выстригают волосяной покров. Это место увлажняют изотоническим раствором натрия хлорида; на нем укрепляют электроды от вторичной индукционной катушки. Каждое болевое раздражение сопровождается оборонительной реакцией в форме сгибания конечности. Движение конечности записывают на ленте кимографа при помощи пневмонической передачи. В качестве условных раздражителей можно использовать различные звуковые, зрительные, обонятельные, кожные раздражители.

Недостатком двигательно-оборонительной методики является обязательное нанесение животному болевого раздражения. Ведь только почувствовав боль, животное отдернет конечность. Спастись от болевого раздражения бегством оно также не может, так как прочно зафиксировано. Поэтому при использовании этой методики часто возникают осложнения, проявляющиеся или в общем двигательном беспокойстве, или, напротив, в сильном угнетении животного.

Двигательно-пищевая методика. Одной из ее разновидностей является методика свободного передвижения. Она нашла широкое применение для изучения ВНД у самых различных видов животных — от мелких (мышей, крыс) до крупных сельскохозяйственных животных. Эта методика наиболее соответствует естественным условиям обитания животных и легко применима как в экспериментальной обстановке, так и в производственной. Животное находится в помещении, где оно может свободно двигаться; безусловным раздражителем является порция корма в кормушке. Многократное сочетание того или иного условного раздражителя (зажигание лампочки, стук метронома и т. д.) с безусловным приводит к тому, что только на стук метронома или зажигание лампочки животное идет к кормушке. Экспериментатор следит за его реакцией.

Механизм образования условного рефлекса заключается в замыкании временной связи между двумя пунктами коры больших полушарий, между двумя возбужденными очагами — центрами условного и безусловного раздражителя.

Чтобы уяснить механизм замыкания, следует рассмотреть механизм осуществления безусловного рефлекса. Осуществление каждого безусловного рефлекса связано с возбуждением определенных групп клеток коры больших полушарий. При каждом безусловном рефлексе нервные импульсы, порождаемые раздражением

рецепторов, обязательно воспринимаются образованиями коры, являющимися корковым отделом того анализатора, с периферического отдела которого вызывается данный рефлекс. Возбуждение коркового отдела каждого анализатора передается на эфферентные нейроны, тем самым влияя на интенсивность и характер рефлекторного ответа. Если при этом по времени совпадает возбуждение каких-либо других клеток коры, стимулируемых условным раздражителем, то между ним и корковым представительством безусловного рефлекса происходит замыкание. Поэтому возбуждение от корковых клеток, воспринимающих действие условного раздражителя, направляется к корковому центру безусловного рефлекса и возбуждает его. После выработки временной связи между корковыми центрами корковый центр безусловного рефлекса возбуждается не только безусловным, но и условным раздражителем; благодаря этому и осуществляется условный рефлекс.

Таким образом, в процессе выработки условного рефлекса возникает новая нервная связь между корковыми клетками, реагирующими на условное раздражение, и корковыми клетками, воспринимающими безусловное раздражение и отдающими ответвления к определенным эфферентным нейронам.

Обсуждая механизм замыкания рефлекторной дуги условного рефлекса, И. П. Павлов указывает, что «...имеются факты, позволяющие считать акт замыкания даже элементарным физиологическим процессом». Он говорил, что «притяжение» возбуждения коркового центра условного рефлекса сильно возбужденным корковым центром безусловного рефлекса имеет сходство с явлениями проторения путей или «облегчения». При этих явлениях эффект возбуждения одного какого-либо центра усиливается при одновременном раздражении другого.

И. П. Павлов, характеризуя условный рефлекс, нередко употреблял выражения «временная связь» и «условный рефлекс» как однозначные. Таким образом, в механизме выработки временных связей большое значение имеет иррадиация возбуждения.

Важную роль в механизме замыкания играет генерализация условных рефлексов. Механизм генерализации И. П. Павлов представлял следующим образом: «Когда избранный отдельный агент связывается с отдельной физиологической деятельностью, то раздражение, вызываемое этим агентом, придя в известный пункт коры больших полушарий, разливается по данному воспринимающему центру, и таким образом вступает в связь не один пункт мозгового конца данного анализатора, а весь он или бóльшая или меньшая его часть, и только затем, путем встречного задерживания, происходит постепенное сужение сферы раздражения и, в конце концов, получается изолированное действие».

Первоначальная генерализация условных рефлексов зависит от возбуждения, поступающего от рецепторов к определенным корковым клеткам, и иррадиирующих от них по коре мозга.

Следовательно, генерализация условных рефлексов является результатом иррадиации возбуждения.

Таким образом, образование условного рефлекса включает несколько стадий: ориентировочную реакцию, стадию генерализации (обобщение раздражителей, сходных с условными), стадию концентрации и упрочения. Эти стадии связаны с первоначальной иррадиацией, а затем с концентрацией процесса возбуждения в соответствующем участке коры.

Замыкание временной связи осуществляют вставочные и ассоциативные нейроны коры. Каждый вид корковой деятельности складывается из взаимодействия множества возбуждающихся и тормозящихся нейронов. Поэтому изучение структуры временной связи на нейронном уровне представляет собой сложную задачу.

Морфологическое объяснение, выдвинутое еще в XIX веке, предполагало, что во время образования условного рефлекса происходит рост отростков нервных клеток, устанавливающих новые межклеточные связи. Сходные идеи высказывались и позже относительно роли своеобразных выростов — «шипиков» на апикальных дендритах пирамидных нейронов.

Функциональное объяснение заключается в повышенной проводимости существующих синапсов, которая может обусловливаться непрерывной циркуляцией по нейронным кругам, увеличением числа используемых синапсов, т. е. явлениями, подобными посттетанической потенциации.

Было высказано предположение и об участии глии в организации условно-рефлекторной деятельности. Накопилось много фактов, свидетельствующих о том, что функция глиальной ткани не сводится лишь к опорной и трофической. Возможность участия глиальных клеток в образовании стойкой временной связи заключается в миелинизации «голых» пресинаптических терминалей аксонов, что делает их способными быстро проводить импульсы.

Предполагают, что в качестве ведущего фактора выступает изменение синтеза белка в клетках. Исследование нуклеотидного состава рибонуклеиновой кислоты (РНК) в процессе выработки условных рефлексов позволило предположить, что совместное возбуждение многих нейронов отражается на структуре РНК, в которой кодируется сигнальное раздражение. В свете этой гипотезы трактовались результаты экспериментов, показавших облегчение выработки новых навыков у червей, которым скормили тех червей, у которых этот навык был заранее выработан. Такой «перенос химической памяти» был описан рядом исследователей на основе опытов с введением различным животным экстрактов из мозга животных, обученных какому-либо навыку, и его исчезновение при действии фермента рибонуклеазы, разрушающей РНК (ряд исследователей не подтвердили эти результаты). Некоторые считают более вероятным, что след памяти закрепляется на молекулах дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), которая сохраняет этот

след дольше, чем относительно быстро синтезируемая РНК. Изменение свойств ДНК и РНК реализуется через количественные и качественные изменения синтеза белков. Описаны специфические белковые вещества мозга, с которыми связывают фиксацию временной связи между нейронами вплоть до попыток выделения полипептидных комплексов, ответственных за воспроизведение оборонительных, пищевых и других условных рефлексов.

В других гипотезах в механизмах формирования временной связи на первый план выдвигаются системы белков-ферментов и их ингибиторов, которые могут изменять свое состояние.

Условные рефлексы второго и третьего порядка. Условные рефлексы, образованные путем сочетания условного сигнала с безусловным раздражителем, получили название условных рефлексов первого порядка.

Те условные рефлексы, которые образованы на основе сочетания внешнего агента с условным сигналом, вызывающим выработанный ранее прочный постоянный условный рефлекс первого порядка, называются условными рефлексами второго порядка.

У собак выработаны условные рефлексы даже третьего порядка. Его удалось наблюдать в опытах с оборонительными двигательными рефлексами, которые вызывались электрическим раздражением лапы. Этот рефлекс возникает при сочетании индифферентного раздражителя с условными раздражителями второго порядка.

Условные рефлексы четвертого порядка у собаки выработать не удается.

Биологическое значение условных рефлексов. Условные рефлексы обеспечивают наиболее совершенное приспособление организма к условиям окружающей среды. Действительно, безусловные — пищевые, оборонительные, половые и другие рефлексы возникают только в ответ на действие агентов, непосредственно вмешивающихся в процессы жизнедеятельности организма, благоприятствующие жизни (продолжению потомства и т. п.) или повреждающие, разрушающие организм. В восприятии безусловных раздражителей участвуют лишь строго определенные группы рецепторов, одинаковые у различных представителей данного вида животных.

При помощи условных рефлексов, закрепившихся в ходе эволюции, происходит передача информации от одного поколения к другому. Опыт родительского поколения через условно-рефлекторный механизм передается молодому поколению путем подражательных рефлексов.

14.4. ТОРМОЖЕНИЕ УСЛОВНЫХ РЕФЛЕКСОВ

Деятельность коры головного мозга осуществляется в результате взаимодействия процессов возбуждения и торможения. Различают два основных вида торможения: *безусловное* и *условное*. Безусловное торможение бывает *внешнее* и *запредельное*.

Внешнее торможение. Условные рефлексы легко подвергаются торможению при действии разнообразных посторонних раздражителей. Так, если перед началом или во время условного пищевого рефлекса внезапно возникает посторонний звук, появляется какой-либо посторонний запах или резко изменяется освещение, то условный рефлекс снижается или даже полностью исчезает. Объясняется это тем, что всякий новый раздражитель вызывает у собаки *ориентировочный* рефлекс, который тормозит условную реакцию. Например, натуральные пищевые рефлексы тормозятся, если, показывая собаке мясо, зажечь перед ее носом очень яркую лампу или ущипнуть ее за хвост, показать кошку и т. д. Очень прочные и сильные условные рефлексы тормозятся труднее, чем более слабые.

Если посторонний раздражитель, применение которого обусловливало внешнее торможение условных рефлексов, вызывает лишь ориентировочный рефлекс (например, звонок), то при многократном повторении действия данного раздражителя ориентировочный рефлекс на него все более слабеет и исчезает. Тогда посторонний агент более не вызывает внешнего торможения. Это слабеющее тормозящее действие раздражителей И. П. Павлов назвал *гаснущим тормозом*.

Если же агент, действующий во время условного рефлекса, является раздражителем не ориентировочного, а иного, при частом повторении не слабеющего рефлекса, то этот агент каждый раз тормозит условный рефлекс. Так, пищевые условные рефлексы тормозятся каждый раз, когда во время приема пищи происходит раздражение центра мочеиспускания.

Исход столкновения в коре процессов возбуждения, возникающих под влиянием разных раздражителей, определяется и функциональной ролью возникающих возбуждений. Слабое возбуждение, возникающее в каком-либо пункте коры, иррадиируя по ней, часто не тормозит, а усиливает условные рефлексы (явление облегчения и доминанты). Сильное же встречное возбуждение тормозит условный рефлекс. Очень важно биологическое значение безусловного рефлекса, на котором основан условный, подвергаемый действию стороннего возбуждения.

Внешнее торможение условных рефлексов по механизму своего воздействия сходно с торможением, наблюдаемым в деятельности других отделов ЦНС. Для его возникновения не нужно каких-то определенных условий действия тормозящего раздражения, поэтому И. П. Павлов предлагал обозначать внешнее торможение как безусловное торможение.

Запредельное торможение. Запредельное торможение — это другая разновидность безусловного торможения. Оно возникает при увеличении силы или продолжительности действия раздражителя. Если интенсивность условного раздражителя возрастает сверх некоторого предела, то результатом является не усиление, а умень-

шение или полное затормаживание рефлекса. Точно так же одновременное воздействие двух сильных условных раздражителей, каждый из которых в отдельности вызывает значительный условный рефлекс, ведет к уменьшению условного рефлекса.

Уменьшение рефлекторного ответа вследствие усиления условного раздражителя обусловливается возникающим в коре мозга торможением. Такое торможение, которое развивается в коре мозга как ответ на действие сильных или частых и длительных раздражений, принимают как *запредельное торможение*. Например, если выработать условный слюноотделительный рефлекс на звонок, а затем звонок сделать очень сильным, то слюна отделяться не будет. То же самое произойдет, если звонок средней силы звучит очень долго.

Торможение, развивающееся в корковых клетках в ответ на сильное, частое или длительное действие раздражителей, И. П. Павлов характеризовал как запредельное торможение потому, что оно наступает, когда раздражение превышает предел работоспособности корковых клеток данного животного при данном его состоянии. Следует сделать вывод, что у нервных клеток существует *предел силы возбуждения*, за которым дальнейшее усиление (или удлинение времени) возбуждения невозможно и возбуждение сменяется торможением.

Поскольку внешнее запредельное торможение связано с врожденными свойствами нервной системы, И. П. Павлов относит его к категории безусловного торможения.

Условное торможение. Условное, или внутреннее, торможение, характерное для деятельности высшего отдела нервной системы, возникает, когда условный раздражитель не подкрепляется безусловным рефлексом. Это особый вид торможения, оно вырабатывается постепенно и сохраняется относительно долго. Возникает при систематическом неподкреплении условного раздражителя безусловным. Каждый условный раздражитель может быть быстро превращен в тормозной, если он повторно применяется без подкрепления. Таким образом, наряду с положительными существуют и отрицательные тормозные условные рефлексы. Они выражаются угнетением, прекращением или недопущением возбуждения в тех органах тела, деятельность которых вызывалась данными положительными условными раздражителями до их превращения в тормозные.

В зависимости от того, как осуществляется неподкрепление условного раздражителя безусловным, различают 4 вида внутреннего торможения: угасание, дифференцировка, условный тормоз и запаздывание.

У г а с а н и е. Если сигнал, вызывающий какой-либо условный рефлекс, не сопровождается безусловным раздражением, т. е. прекращается подкрепление условного раздражения безусловным, то ранее выработанный прочный условный рефлекс

постепенно ослабевает и в итоге многократного неподкрепления сигнала полностью угасает.

Чем сильнее условный рефлекс, чем больше было проведено сочетаний условного сигнала с безусловным раздражением, тем труднее добиться полного угасания условно-рефлекторной реакции. Наоборот, слабые, недавно выработанные рефлексы угасают быстро.

Возобновление безусловного подкрепления приводит к восстановлению условного рефлекса. Угасший условный рефлекс может восстановиться и самопроизвольно, если некоторое время не применять условного раздражителя. Возобновление угасшего условного рефлекса может быть достигнуто также, если к условному раздражителю присоединить какое-либо постороннее раздражение, вызывающее слабый ориентировочный рефлекс. Происходящее при этом повышение корковой возбудимости приводит к временному устранению внутреннего торможения. Подобное явление получило название *растормаживания*.

Дифференцировка. Эта форма внутреннего торможения возникает при действии неподкрепляемых безусловным раздражителем агентов, которые сходны с агентом, систематически подкрепляемым и вызывающим положительный условный рефлекс. Например, у собаки выработан условный рефлекс слюноотделения на зажигание лампочки. Затем начинают применять новый раздражитель — мигание лампочки, но пищей его не подкрепляют. Мигание лампочки становится тормозным условным раздражителем. Под действием этого раздражителя в коре головного мозга возникает торможение. Таким образом, дифференцировка вырабатывается при повторном подкреплении одного сигнала и неподкреплении другого. Чем ближе по своим свойствам эти раздражители, тем тоньше дифференцировка. Если на какой-либо звуковой раздражитель, например на частоту звука, равную 1000 Гц, выработать пищевой условный рефлекс, то и другие частоты, например 900...800...700 Гц, а также 1100 и 1200 Гц, способны вызывать условную реакцию. Такое явление получило название *генерализации условного рефлекса*.

Если не предпринимать никаких специальных мер, то условный рефлекс длительно сохраняет свой генерализованный характер. Для того чтобы добиться его точной специализации, следует один раздражитель (например, частоту 1000 Гц) постоянно подкреплять безусловным раздражением, а другие, близкие к нему сигналы оставлять без подкрепления. Тогда рефлексы на них постепенно угаснут, а рефлекс на подкрепляемый сигнал (в нашем примере 1000 Гц) сохранится.

Дифференцируются друг от друга не только похожие раздражения экстерорецепторов, но и сходные раздражения интерорецепторов. Выработка дифференцировки очень важна для нормальной жизнедеятельности, так как в процессе существования на орга-

низм постоянно воздействуют сходные раздражители, но из них только один действительно является сигналом какого-нибудь раздражителя. Благодаря дифференцировке происходит дробление явлений внешней и внутренней среды на физиологически различно влияющие раздражители, а возбудителями условного рефлекса оказываются лишь те раздражители, которые предшествуют воздействию того или иного безусловного рефлекса. На все остальные раздражители развивается торможение. Очень часто два сходных друг с другом раздражителя сопровождаются разными безусловными раздражениями, тогда наступает дифференцирование действия двух раздражителей благодаря процессам корковой индукции.

Условный тормоз. Внутреннее торможение можно выработать и в том случае, если какой-либо раздражитель, например стук метронома, постоянно подкреплять безусловным раздражителем, а комбинацию стук метронома и звонок оставлять без подкрепления. Первоначально указанная комбинация вызывает такой же условный рефлекс, как и один метроном (генерализация). В дальнейшем, однако, эта комбинация утрачивает свое положительное сигнальное значение, между тем как один метроном сохраняет способность вызывать условный рефлекс. Иными словами, животное начинает дифференцировать действие комбинации и изолированного условного раздражителя. Наибольший интерес при этом представляет тот факт, что добавочный раздражитель (в данном случае звонок) приобретает самостоятельное тормозящее значение: он начинает тормозить условные рефлексы не только на метроном, но и на другие условные раздражители, с которыми никогда до этого не сочетался.

Выработка условного тормоза наблюдается лишь тогда, когда агент, в присутствии которого условный раздражитель не подкрепляется, действует одновременно с условным раздражителем или за несколько секунд до него. Если действие этого агента прекращается за 10 с и более до условного раздражителя, то вырабатывается условный рефлекс второго порядка.

Запаздывание. Очень часто между началом действия условного и безусловного раздражителя протекает более или менее значительное время. Таким образом, отрезок времени от начала действия условного раздражителя является периодом, в течение которого условный раздражитель не подкрепляется, поэтому за это время на него развивается торможение. Если безусловный раздражитель (например, пища) подается через короткий промежуток времени (через 1...4 с) после начала действия условного агента, то условно-рефлекторная реакция (например, слюноотделение) возникает сразу после сигнального раздражения. Если же постепенно удлинять до 2...3 мин время от начала условного до подачи безусловного раздражения, то условно-рефлекторная реакция все более и более запаздывает. В итоге это запаздывание со-

ставляет 1,5...2,5 мин, так что рефлекс проявляется лишь к концу действия условного сигнала, незадолго до безусловного раздражения. Запаздывание условного рефлекса также основано на механизме внутреннего торможения. Причина его развития в том, что действие условного раздражителя в течение первых минут не подкрепляется безусловным рефлексом. Поэтому раздражитель в первые минуты приобретает тормозное и лишь затем положительное сигнальное значение.

При осуществлении условных рефлексов длительность интервала между раздражением рецепторов и началом ответной реакции определяется не только количеством нейронов, включенных в рефлекторную дугу данного рефлекса, но и главным образом развитием запаздывания, т. е. торможением. В ряде случаев условнорефлекторные реакции осуществляются даже быстрее, чем безусловные рефлексы.

14.5. ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ВОЗБУЖДЕНИЯ И ТОРМОЖЕНИЯ В КОРЕ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ

Явления возбуждения и торможения всегда связаны друг с другом. Изучение действия тормозных раздражителей на условные рефлексы привело И. П. Павлова к предположению, что не только возбуждение, но и торможение также способно к иррадиации и концентрации. *Иррадиацией* возбуждения или торможения называют распространение этих процессов из очага их возникновения на другие области коры больших полушарий головного мозга. *Концентрация* возбуждения или торможения заключается в том, что эти процессы, достигнув определенной границы распространения, могут возвращаться в исходный пункт.

Наблюдающуюся при выработке условного рефлекса генерализацию условного рефлекса И. П. Павлов объяснял тем, что при каждом действии условного раздражителя возбуждение из непосредственно раздражаемых клеток коры иррадиирует на соседние клетки, вовлекая их в образующуюся временную связь с центром безусловного рефлекса.

Гистологические и электрофизиологические исследования показали, что как в сенсорных, так и особенно в ассоциативных зонах коры существуют многочисленные нервные пути (горизонтальные волокна), соединяющие рядом расположенные нервные клетки. Однако наряду с этими горизонтальными путями в иррадиации возбуждения с одного участка коры на другой, по-видимому, важную роль играют и вертикальные пути: кора — подкорка — кора, в особенности те, которые проходят через ретикулярную формацию ствола мозга.

Характер движения процессов возбуждения и торможения зависит от их силы. Слабые процессы иррадиируют обычно на

значительные расстояния, но сравнительно медленно. Процессы средней силы не иррадиируют совсем или же распространяются в незначительных пределах, а сильные иррадиируют с наивысшей скоростью. Концентрация же этих процессов происходит гораздо медленнее, чем их иррадиация.

На скорость иррадиации и концентрации нервных процессов оказывает влияние и тип нервной системы. Большинство ученых считают, что торможение само по себе не распространяется, не иррадиирует. И. П. Павлов писал, что при действии тормозного условного раздражителя в корковых клетках, воспринимающих это раздражение, развивается торможение; этот процесс сначала иррадиирует по коре, а затем концентрируется в исходном пункте. Иррадиация торможения у различных собак развивается с разной скоростью — от 20 с до 5 мин; концентрация торможения происходит в 4...5 раз медленнее.

Природа процессов иррадиации и концентрации внутреннего торможения пока не выяснена. Трудность в понимании этого механизма состоит в том, что ни пресинаптическое, ни постсинаптическое торможение, как показали электрофизиологические исследования, не способно распространяться с одной клетки на другую.

Индукция в коре мозга. Индукция — это «... возбуждающее влияние одного процесса на другой как в периферии от пункта данного процесса, так и на том же месте по прекращении раздражения, вызывающего непосредственно тот или другой процесс. Это влияние взаимное, реципрокное: процесс раздражения ведет к усиленному торможению и, обратное, торможение — к усиленному раздражению».

В зависимости от того, какой баланс возникает между возбуждением и торможением, индукция бывает положительной и отрицательной.

Положительная индукция выражается в том, что в течение короткого времени после применения тормозного раздражения, например дифференцировки, положительное раздражение, адресованное в ту же группу клеток или в смежные клетки, вызывает резко увеличенный условный рефлекс. Положительная индукция очень четко проявляется в чрезвычайно сильном двигательном возбуждении: например, нередко у собак после длительного пребывания в станке.

Отрицательная индукция заключается в возникновении торможения в клетках, окружающих очаг возбуждения: ограничивает процесс иррадиации в мозговой коре. Отрицательная индукция ведет к развитию торможения вокруг каждой группы возбужденных клеток в коре больших полушарий. Если на организм воздействует какой-либо внешний агент или происходит раздражение интерорецепторов, импульсы всегда достигают коры мозга, создавая в ней очаг возбуждения.

В движении корковых процессов и в изменениях возбудимости каждого пункта коры заметна волнообразность. Часто положительная индукция отчетливее проявляется в том очаге коры, который ближе всего к очагу развития торможения. При этом в более отдаленных участках анализатора отчетливо выступает торможение.

Индукция может быть одновременной и последовательной. *Одновременная*, или *пространственная*, выражается возникновением или усилением противоположного нервного процесса вокруг возбужденного или заторможенного очага коры.

Последовательная индукция проявляется возникновением противоположного нервного процесса после прекращения возбуждения или торможения в том же самом пункте коры.

Иррадиация и концентрация, положительная и отрицательная индукция обеспечивают взаимосвязь, переход одного процесса в другой и непрерывное взаимодействие возбуждения и торможения процессов. Такое подвижное взаимодействие создает сложный, бесконечно изменяющий свои очертания рисунок (мозаику) возбуждения и торможения в коре полушарий большого мозга.

14.6. ТИПЫ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Учение И. П. Павлова о типах высшей нервной деятельности — одно из крупных достижений физиологии. Основным фактором, определяющим фенотип, является взаимодействие организма с окружающей средой. На этой основе была дана классификация типов высшей нервной деятельности и намечены пути для дальнейшего изучения ее типологических особенностей.

В коре головного мозга постоянно протекают два процесса — возбуждение и торможение. Но не у всех животных эти процессы равнозначны, что определяется функциональными свойствами коры мозга.

От типа ВНД (при прочих равных условиях у разных животных одного и того же вида) зависят скорость образования условных рефлексов, их величина и прочность, интенсивность внутреннего и внешнего торможения, быстрота иррадиации и концентрации нервного процесса, способность к индукции, податливость к различным воздействиям.

На основании экспериментального изучения индивидуальных особенностей ВНД установлены ее основные типы и определяется принадлежность данного организма к тому или иному типу. Руководствуясь многолетним лабораторным изучением высшей нервной деятельности собак, при классификации типов ВНД И. П. Павлов придавал основное значение трем свойствам нервной системы, которые он считал наиболее надежными показателями нервной активности. Этими показателями являются, во-первых, сила

процессов возбуждения и торможения, во-вторых, их взаимная уравновешенность, т. е. соотношение силы возбуждения и силы торможения; в-третьих, их подвижность, т. е. скорость, с которой возбуждение сменяется торможением, и наоборот.

Нервные процессы могут быть сильными и слабыми. И. П. Павлов выделил четыре основных типа высшей нервной деятельности. Павловская классификация типов ВНД совпадает с классификацией темперамента по Гиппократу.

I тип — сильный, неуравновешенный, безудержный; по Гиппократу животные с таким типом ВНД получили название *холерики*. Это смелые, быстро ориентирующиеся, сильно возбудимые животные. Условные рефлексы вырабатываются у них быстро и отличаются постоянством; тормозные рефлексы вырабатываются с трудом. К тонкой дифференциации они способны мало, так как процессы возбуждения у них преобладают над процессами торможения, легко доходят до невротического состояния, перестают различать воздействующие на них раздражители.

II тип — сильный, уравновешенный, подвижный; по Гиппократу это животные—*сангвиники*. Они спокойно реагируют на окружающую обстановку. Условные рефлексы у них вырабатываются быстро и прочно удерживаются. Такие животные быстро переходят от крайнего возбуждения к нормальному состоянию.

III тип — сильный, уравновешенный, инертный, с малой подвижностью нервных центров; по Гиппократу это животные — *флегматики*. Положительные и отрицательные рефлексы вырабатываются медленно, но удерживаются стойко. Обладая иногда большой силой и уравновешенностью нервной системы, у животных этого типа медленно и с трудом меняется один нервный процесс на другой.

IV тип — слабый; животные данного типа по классификации Гиппократа — *меланхолики*. У них процессы возбуждения и торможения очень слабы, ориентировочная реакция носит напряженный характер, легко наступает внешнее торможение, условные рефлексы вырабатываются с трудом. При достаточной нагрузке наступают срывы высшей нервной деятельности.

На основании вышесказанного можно построить следующую схему типов нервной системы:



Приведенная выше классификация лишь удобная схема, так как среди животных всех типов встречается много индивидуумов со смешанными признаками. На тип нервной системы нельзя смотреть как на что-то постоянное, так как особенности нервной системы каждого организма определяются в результате сложного взаимодействия как унаследованных, так и приобретенных в процессе жизнедеятельности черт. Черты, передающиеся по наследству, могут подвергаться изменению благодаря тому, что большие полушария обладают большой пластичностью. Путем тренировок, основанных на знании законов корковой деятельности, можно менять, например у собак, тип нервной системы, сделав слабого сильным. Следовательно, черты, переданные по наследству, могут быть изменены. Наиболее совершенный и выгодный тип — подвижный. Этот тип нервной системы обеспечивает быструю адекватную ориентировку в окружающей среде.

Для животноводства представляют интерес два аспекта учения о типах ВНД: как особенности поведения животных разных типов ВНД влияют на осуществление процессов обслуживания скота; каким образом типологические особенности ВНД связаны с проявлением вегетативных функций, оказывают влияние на стрессоустойчивость и скорость адаптации животных, а следовательно, на реализацию генетически обусловленного потенциала продуктивности (Э. П. Кокорина). Иначе говоря, тип ВНД, определяя мощность приспособительных механизмов организма, косвенно влияет на функционирование генетического аппарата.

Так, у коров сильного уравновешенного подвижного типа полнее реализуется генетический потенциал, сохраняются равномерно высокие удои на протяжении лактации, более рационально используется энергия питания на образование продукции и более высокую скорость и полноту молокоотдачи. Однако вряд ли есть необходимость выделять критерий типа ВНД как обязательный в селекционной работе. Опыт показывает, что там, где ведется планомерный отбор и подбор животных по общепринятым показателям (происхождению, продуктивности, форме вымени, скорости молокоотдачи), происходит отбор животных средних типов ВНД в ущерб крайним типам. Вместе с тем индивидуальные особенности ВНД должны постоянно учитываться при обслуживании животных, их тренинге и дрессировке. Особенно это относится к коневодству и собаководству.

Принадлежность к тому или иному типу высшей нервной деятельности отнюдь не означает оценку биологической приспособленности животного. Об этом свидетельствует хотя бы тот факт, что все четыре общих типа нервной системы животных выдержали беспощадную проверку эволюцией.

14.7. СОН И ГИПНОЗ

Сон, как и питание, — основная физиологическая потребность организма. Лишение сна человек и животные переносят гораздо труднее, чем отсутствие пищи. Щенки погибают от бессонницы на 4...5-е сутки. Взрослые собаки, лишенные полностью пищи в течение 20...25 сут, теряли 50 % массы тела, но их можно было откормить, а от бессонницы они погибали через 10...12 сут при снижении массы только на 5...13 %. Длительное лишение сна тяжело переносится человеком: уменьшается скорость психических реакций, падает умственная способность, быстро наступает утомление. Продолжительность сна изменяется с возрастом.

Во время сна основной обмен понижается на 13 %, частота сердечных сокращений — на 20 %, кровяное давление падает на 10 % и более, увеличивается наполнение кровью сосудов брюшной полости, расширяются мелкие сосуды мозга, замедляется дыхание и на 20 % сокращается легочная вентиляция. Минимальная температура тела отмечается между 2...3 ч ночи.

Во сне тонус мышц резко понижен. Большинство скелетных мышц расслаблено. Этим объясняется, почему у человека, спящего в сидячем положении, падают из рук предметы, которые он держал в руке, голова склоняется на грудь, а туловище опускается. Расслабленное мягкое нёбо свисает, что затрудняет дыхание и является причиной храпа. Одновременно у спящего усиливается тонус и сокращение замыкающих мышц и сфинктеров: круговых мышц глаза, зрачка, жевательных мышц, сфинктеров мочеиспускательного канала, прямой кишки. Уменьшается слезо- и слюноотделение, что вызывает сухость слизистых оболочек глаз и ротовой полости. Значительно увеличивается потоотделение, особенно у грудных детей и некоторых больных. У животных условные рефлексы заторможены. У человека в глубоком сне без сновидений отсутствует сознание.

Чтобы вызвать у спящего ту или иную реакцию, необходимо гораздо более сильное раздражение, чем в период бодрствования. Во время сна характерны следующие изменения энцефалограммы: замедление корковых ритмов, появление высокоамплитудных медленных альфа-, тета- и дельта-колебаний взамен быстрого бета-ритма, свойственного состоянию бодрствования.

У взрослого человека периоды парадоксального сна составляют примерно до 20...25 % общей продолжительности сна. В периоды быстрых колебаний электроэнцефалограммы отмечаются движения глазных яблок, сокращения мимических мышц, учащенное и поверхностное дыхание, учащение пульса, повышение кровяного давления. Если исследуемого человека в этот период разбудить, то он сообщает, что видел сон.

Если же в момент возникновения в электроэнцефалограмме спящего быстрых колебаний направить ему в лицо луч света или

струю воды, то в его сновидениях начинают фигурировать свет или вода. Все эти факты свидетельствуют о том, что появление высокочастотных колебаний в электроэнцефалограмме во время сна является электрофизиологическим выражением сновидений. Судя по изменениям электроэнцефалограммы, можно заключить, что у большинства людей сновидения возникают периодически с промежутками длительностью 80...90 мин.

Сновидения чаще всего носят зрительный характер. Способствуют им раздражения из внешнего мира, из внутренней среды. По образному выражению И. М. Сеченова, сновидения — это «небывалая комбинация бывалых впечатлений». И они ассоциируются с прошлым, а не с будущим. Во сне возможна «логическая доработка», т. е. завершение того, чем человек занимается во время бодрствования (Менделеев, Бетховен, Шуберт, Грибоедов).

Теория сна по И. П. Павлову. Обычный суточный сон — это внутреннее торможение, которое распространяется по нейронам больших полушарий и, спускаясь в нижние отделы головного мозга, захватывает также промежуточный и средний мозг. Анализ, проведенный И. П. Павловым, показал, что различие между сном и внутренним торможением состоит в том, что внутреннее торможение бодрствующего животного или человека охватывает лишь отдельные группы клеток, в то время как при развитии сна торможение широко иррадиирует по коре больших полушарий. Во время бодрствования в нейронах постоянно происходит смена возбуждения торможением, и наоборот. Основная часть нейронов находится днем в состоянии возбуждения, а меньшая — в состоянии торможения. Торможение создает в течение дня *частичный сон* — сон отдельных участков больших полушарий. В конце дня в результате деятельности мозга наступает *полный сон* — торможение больших полушарий и частично подкорковых центров.

Таким образом, обычный сон — это *активный* сон. Активный сон наступает не только в обычное время как внутреннее торможение, но также в результате внешнего торможения вследствие сильного возбуждения нервной системы, после которого сон может длиться много часов подряд.

Пассивный сон наступает при включении основных рецепторов. При разрушении у собак рецепторов обоняния, слуха и зрения они спали 23,5 ч в сутки, просыпались только при переполнении мочевого пузыря или прямой кишки, т. е. при сильных раздражениях рецепторов.

В результате многочисленных исследований было установлено значение ретикулярной формации и выяснено ее взаимодействие с корой больших полушарий. Афферентные сигналы, идущие через ретикулярную формацию среднего мозга и неспецифические ядра таламуса в кору большого мозга, оказывают на нее активирующее влияние и поддерживают деятельное, бодрствующее состояние. Устранение этих влияний (при поражении нескольких

рецепторных систем либо в результате разрушения ретикулярной формации или включения ее функций при действии некоторых наркотических средств, например барбитуратов) приводит к глубокому сну. В свою очередь, ретикулярная формация ствола мозга находится под непрерывным тонизирующим влиянием коры полушарий большого мозга.

Существование двусторонней связи между корой большого мозга и ретикулярной формацией играет важную роль в механизме возникновения сна. Действительно, развитие торможения в участках коры снижает тонус ретикулярной формации, а это ослабляет ее восходящие активирующие влияния, что влечет за собой снижение активности всей коры большого мозга. Таким образом, торможение, первоначально возникшее в ограниченной области коры, может вызвать торможение нейронов всей коры полушарий большого мозга.

У человека в отличие от высших животных длительное хроническое выключение высших анализаторов (зрения и слуха) не вызывает продолжительного сна. Пассивный сон — также результат длительного однообразного раздражения рецепторов, вызывающего торможение нейронов больших полушарий (шум воды, движение поезда). Сон животных после удаления больших полушарий представляет торможение в сохранившихся отделах мозга, в его стволовой части, возникающее, вероятно, в результате обонятельного, вкусового и кинестезического раздражения.

Теория сна доказана появлением сонливости у собак и наступлением у них экспериментального сна в многочисленных опытах, в которых в результате применения отрицательных условных раздражителей в больших полушариях возникало и иррадиировало внутреннее торможение. Это подтверждается в опыте на двух сросшихся (сиамских) близнецах, у которых были две раздельные нервные системы и общее кровообращение. Один из них спал в течение часа и более, в то время как другой бодрствовал. Если бы сон вызывался изменением состава крови, они засыпали бы и просыпались одновременно. Следовательно, естественный сон не вызывается нервно-гуморальным путем. Электрофизиологические исследования также подтверждают эту теорию. Установлено, что во время естественного сна и сна, вызванного фармакологическими веществами, кора больших полушарий переходит в состояние гиперполяризации. Сон как внутреннее торможение можно вызывать условными раздражителями.

При переходе от бодрствования ко сну или при пробуждении могут появляться *гипнотические фазы*. Развиваются они по принципу парабиоза. Гипнотическое или сонное состояние иногда сопровождается у здорового человека галлюцинациями или иллюзиями. Они могут появляться перед наступлением полного сна или при пробуждении.

Однако сон возникает не только в результате последовательной индукции в нейронах коры головного мозга, смены в них возбуждения торможением. В наступлении сна участвует лимбическая система и образования промежуточного мозга. Сон вызывается уменьшением или прекращением притока афферентных импульсов из зрительных бугров, подбугровой области и ретикулярной формации. Во сне резко заторможены симпатические ядра подбугровой области и возбуждены парасимпатические. Во время бодрствования симпатические ядра подбугровой области находятся в состоянии повышенной возбудимости. Сон наступает при понижении содержания кислорода и сахара в крови. Это указывает на то, что нейроны коры больших полушарий чувствительны к изменениям состава внутренней среды. Таким образом, подкорковые центры имеют большое значение для наступления сна и бодрствования.

Виды сна. Различают следующие виды сна: периодический суточный; периодический сезонный; гипнотический; наркотический; патологический.

Первые три вида — физиологические.

Наркотический сон вызывают вещества, отравляющие нервную систему. *Электросон* вызывается действием постоянного электрического тока.

Патологический сон возникает при возрастных изменениях головного мозга, нарушениях его кровоснабжения, опухолях и т. д.

Различают летаргический сон, или мнимую смерть, и сомнабулизм, или лунатизм. *Летаргический сон* наступает при истощении нервной системы, после тяжелых переживаний, трудных родов и т. д. Это чаще встречается у истериков. Состояние неподвижности, напоминающее сон, — результат распространения глубокого торможения, захватывающего подкорковые центры. *Сомнамбулизм* — также одно из проявлений нарушений нервной системы. Чаще это происходит в детском возрасте после сильных психических переживаний или при неустойчивости нервной системы. К периоду полового созревания эти явления, как правило, проходят. Суть сомнамбулизма состоит в том, что при торможении коры больших полушарий двигательные центры приходят в состояние возбуждения, что и вызывает вскрикивание по ночам, речь или хождение во сне.

Гипноз. Большой интерес представляет гипнотический сон, который может быть вызван гипнотизирующим, снотворным действием обстановки и воздействием гипнотизера, внушающего потребность во сне. Во время гипнотического сна возможно включение произвольной корковой активности при сохранении частичного контакта с окружающим миром и наличием сенсомоторной деятельности. Нервные центры мышечной массы во время гипнотического сна могут находиться в состоянии как крайнего угнетения, заторможенности, так и возбуждения.

Гипноз и сон имеют лишь некоторые различия. Если во время сна торможение разливается по всей коре больших полушарий, то при гипнозе торможением охвачены только некоторые части коры. Под гипнозом проявляется анальгезия — нечувствительность к боли и другим механическим раздражителям. Гипноз вызывается искусственно. В некоторых случаях возникновение этого состояния возможно без вмешательства кого-либо.

Если гипноз представляет собой искусственно вызванный сон, то из этого вытекает, что существуют какие-то факторы, которые играют решающую роль в механизме возникновения гипноза, т. е. вызывают явление гипноза:

деактивирующее действие монотонных раздражителей. Монотонность воздействий, свидетельствующая об однообразии, даже у животных приводит к угасанию реакции настораживания и исследовательских рефлексов;

релаксация, расслабление мышц. Филогенетически мышечное расслабление призвано готовить нервную систему к отдыху, к переходному состоянию от бодрствования ко сну. Гипнология всегда использовала это чрезвычайно сильное психологическое воздействие;

восприятие звуковых сигналов во сне. Это физиологически сложившаяся «стартовая» роль бодрствующих очагов коры головного мозга во время сна. Благодаря этому свойству устанавливается полноценная связь внушаемого с гипнотизером;

филогенетически закрепившаяся охраняемая роль внушаемости. В этой роли внушаемость чаще всего наступает в тех случаях, когда нервная система человека оказывается ослабленной какими-либо чрезвычайными воздействиями. При этом снижается уровень бодрствования, который приводит к развитию парадоксальной фазы;

сильные, внезапно действующие раздражители. Они могут вызвать гипнотическое состояние мгновенно, быстро, как это часто наблюдается у животных (в известном эксперименте Кирхера — гипнотизировании куриц). Состояние гипноза И. П. Павлов рассматривает как пассивно оборонительный рефлекс, сопровождающийся обездвиживанием животного. Такое часто бывает и у человека.

В развитии гипноза различают три стадии: первая — сильное сокращение мышц, особенно разгибателей; вторая — восковая ригидность, когда животному и человеку можно придать любую позу; третья — глубокое состояние гипноза, когда человеку можно внушать различные иллюзии. В нормальных условиях жизни организма значение биологического торможения отдельных центров, полей или всей коры и ближайшей подкорки заключается в том, что оно не только устраняет опасность для этих клеток, но и способствует быстрому и лучшему восстановлению их бодрости и работоспособности.

Обычный нормальный сон и гипноз — явления одного и того же порядка, различающиеся между собой только количественно, но не качественно. Это положение подтверждает еще один факт: если человека оставить в гипнозе, не пробуждая его, то вскоре его частичный сон (частичное торможение) перейдет в обычный сон (общее торможение) и он проснется сам от действия какого-либо внешнего агента. В определенных условиях разлитое торможение можно перевести в локализованное. Последователи павловской школы делают вывод, что гипнотический сон физиологичен и является модификацией естественного сна.

Таким образом, гипноз — это частичный сон, когда бодрствуют только определенные области коры больших полушарий, остальные же погружены в сон. За счет этих бодрствующих «сторожевых» пунктов и создается особое явление, именуемое гипнотическим состоянием.

Механизмы развития экспериментального сна и гипноза у животных сходны с таковыми у человека, хотя гипноз у человека гораздо сложнее и многообразнее. У человека главным фактором возникновения гипноза является внушение. Внушенный сон — это не что иное, как гипнотический сон, но вызванный словом с определенным содержанием, т. е. раздражителем II сигнальной системы. При гипнотическом торможении, которое развивается в

коре больших полушарий, слова гипнотизера концентрируют раздражение в определенном узком участке.

Используя выводы В. Я. Данилевского, физиологи изучают проявления гипноза у животного. Считается, что животный гипноз — это состояние общего торможения двигательной сферы. Он представляет собой сложную поведенческую реакцию, сложившуюся в процессе эволюции. В экспериментальных условиях у животных гипнотизм достигается методом обездвиживания. Еще Гейнденгайн применил термин «каталепсия». Под этим термином следует понимать обездвиженность, сопровождающуюся не просто повышенным напряжением мышц, а появлением так называемой восковой гибкости. Например, это состояние можно вызвать у мелких животных резким переворачиванием их на спину. При этом затормаживаются двигательные зоны коры и животное как бы застывает в этой неестественной позе. Остальные участки коры остаются незаторможенными, и животное даже следит глазами за экспериментатором. В работах П. В. Симонова было выдвинуто предположение о том, что животный гипноз — это внутреннее торможение, результат своеобразного угасания рефлекса свободы.

Таким образом, наступление гипнотического состояния у животных — пассивно оборонительный рефлекс в ответ на сильные чрезвычайные раздражители.

14.8. ДВЕ СИГНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ДЕЙСТВИТЕЛЬНОСТИ

Высшая нервная деятельность, в частности анализ и синтез, основывается на сигнальных системах. Для животного, как указывает И. П. Павлов, действительность сигнализируется почти исключительно только раздражителями и следами от них. Это *первая сигнальная система*, или сигнальная система действительности. Действие различных предметов и явлений окружающего мира через рецепторы на кору — это всегда конкретный сигнал действительности. Животные анализируют и синтезируют только конкретную обстановку, поэтому обладают конкретным умом.

Первая сигнальная система людей отличается скоростью иррадиации и концентрации нервного процесса, подвижностью нервного процесса, обеспечивающей быстроту переключения, образованием условных рефлексов высших порядков, преобладанием следовых рефлексов. Мозг человека лучше различает всевозможные комбинации раздражителей, а животного — отдельные раздражители. Условные рефлексы наиболее стойки не у людей, а у животных. Способность прочно удерживать выработанные навыки, несмотря на их несоответствие изменившимся условиям окружающей среды, характеризует недостаточную лабильность нервной системы, невысокий уровень ее развития.

Условный рефлекс первой сигнальной системы состоит в образовании временной связи между пунктом анализатора, возбуждение которого вызвано конкретным раздражителем, и клетками или центрами представительства уже готового рефлекса, имеющего значение биологического приспособления.

Кроме первой сигнальной системы у человека в процессе его социального развития в результате трудовой деятельности появилась *вторая сигнальная система*, связанная со словесной сигнализацией, речью. Ее развитие внесло новый принцип в деятельность больших полушарий. «Если наши ощущения и представления, — говорил И. П. Павлов, — относящиеся к окружающему миру, есть для нас первые сигналы действительности, конкретные сигналы, то речь, специально прежде всего кинестезические раздражения, идущие в кору от речевых органов, есть вторые сигналы, сигналы сигналов. Они представляют собой отвлечение от действительности и допускают обобщение, что и составляет наше лишнее специальное человеческое высшее мышление, создающее сперва общечеловеческий эмпиризм, а наконец, и науку — орудие высшей ориентировки человека в окружающем мире и в себе самом».

При произнесении слогов и слов раздражаются рецепторы мышц, участвующих в речевом процессе, — мышц языка, губ, щек, гортани. Эти раздражения поступают в ЦНС и, достигая коры, вызывают возбуждение в определенных клеточных группах коркового отдела двигательного — кинестезического — анализатора. Корковые нейроны данного анализатора, связанные с рецепторами речевых мышц, играют столь важную роль, что их совокупность правильно называть корковым отделом речедвигательного анализатора. Он в основном представлен той областью лобной извилины коры левого (у правшей) полушария, которая раньше считалась «двигательным центром речи».

При произнесении различных слогов и слов в речедвигательный анализатор от рецепторов речевых органов поступают различные кинестезические раздражения. Возбуждение корковых клеток при произношении разных слов всегда совпадает по времени с различными звуковыми раздражениями от звучания этих слов, а также зрительными, тактильными, вкусовыми и т.п. раздражениями от непосредственного воздействия на первую сигнальную систему предмета (или действия), обозначаемого произносимыми словами. Так, произнесение (и одновременно слушание) детьми слова «молоко» сочетается с видом, запахом, вкусом молока; произнесение и выслушивание слова «мама» сочетается с целым рядом зрительных, осязательных, обонятельных и слуховых раздражений, исходящих от этого определенного человека. Раздражение, производимое в мозговой коре при произнесении и звучании каждого слова, сочетается по принципу выработки временных связей с раздражениями первой сигнальной системы, которые производятся объектами, обозначаемыми каждым словом. Таким образом, слова становятся сигналами обозначаемых ими вещей.

Между различными участками коры мозга и центрами, принимающими участие в актах чтения и письма, в процессе обучения также образуются связи. Поэтому после выработки условного рефлекса на звук звонка надпись «звонок» вызывает у человека, умеющего читать, такую же условно-рефлекторную реакцию.

При исследовании ВНД человека речевые сигналы с успехом могут быть применены и как безусловные раздражители, на базе которых образуются условные рефлексы. Для этого индифферентный раздражитель, например звук звонка, сопровождается словесной инструкцией-приказом: «Нажмите на ключ», «Встаньте»,

«Отдерните руку» и т.п. В результате сочетания индифферентного раздражителя со словесной инструкцией возникает условный рефлекс, характер которого соответствует инструкции. Слово является мощным подкреплением, на базе которого могут быть образованы прочные условные рефлексы.

Первая и вторая сигнальные системы неотделимы друг от друга. У человека все восприятия, представления и большинство ощущений обозначаются словом. Из этого следует, что возбуждения первой сигнальной системы, вызываемые конкретными сигналами от предметов и явлений окружающего мира, передаются во вторую сигнальную систему.

Обособленное функционирование первой сигнальной системы без участия второй (за исключением патологии) возможно только у ребенка до овладения им речью. Любое обучение и любая творческая деятельность связаны с развитием и совершенствованием второй сигнальной системы. Высшего своего развития она достигает в процессе познания закономерностей природы и общества.

Значение кинестезического анализатора в формировании и развитии абстрактного мышления доказывается тем, что у потерявших в раннем детстве зрение, речь и слух нормальное мышление восстанавливается и развивается после систематических логопедических упражнений, вызывающих функции устной и письменной речи.

Функция речи состоит в рефлекторном регулировании сокращений мышц, участвующих в акте устной речи и письменной, благодаря афферентным импульсам, притекающим из рецепторов двигательного аппарата в соответствующие речевые анализаторы головного мозга. Функция речи по способу возникновения относится к заученным рефлексам. Таким образом, главное отличие человека от животных состоит в том, что только человек мыслит понятиями, только у него есть отвлеченное, абстрактное мышление.

Вторая сигнальная система состоит не только из наличных раздражителей, но и следов в головном мозге: звуковых, слуховых, кинестезических. И. П. Павлов указывал, что детальному анализу и синтезу, производимому большими полушариями, подвергаются процессы, происходящие в скелетно-мышечной системе. Основные законы, установленные в деятельности первой сигнальной системы, проявляются также и во второй сигнальной системе, так как обе системы — функция одной и той же нервной ткани больших полушарий головного мозга человека.

В каждом поведенческом акте человека участвуют три вида межнейронных связей: безусловно-рефлекторные; временные связи первой сигнальной системы; временные связи второй сигнальной системы. Анализ физиологических механизмов поведения человека показывает, что оно является результатом совместной деятельности обеих сигнальных систем, подкорковых и стволовых образований мозга. Вторая сигнальная система как высший регулятор человеческого поведения преобладает над первой и в неко-

торой мере подавляет ее. Вместе с тем первая сигнальная система в известной степени определяет деятельность второй.

Деятельность обеих сигнальных систем и коры полушарий мозга в целом находится в сложных соотношениях с подкорковыми центрами. Человек может произвольно затормаживать свои безусловно-рефлекторные реакции, сдерживать многие проявления своих инстинктов и эмоций; подавлять оборонительные рефлексы в ответ на болевые раздражения, пищевые и половые рефлексы. Вместе с тем подкорковые ядра, ядра мозгового ствола и ретикулярная формация являются источником импульсов, поддерживающих нормальный тонус коры.

Неправильное понимание соотношения коры и подкорковых образований привело некоторых ученых к принципиально неверным выводам о том, что в мышлении человека ведущая роль принадлежит будто бы подкорке, а не коре, т. е. центрам инстинктивной, а не органу сознательной деятельности человека.

Возникновение второй сигнальной системы качественно изменяет первую сигнальную систему. Социальная детерминированность второй сигнальной системы сказывается и на первой: у человека реакции первой сигнальной системы в значительной степени определяются социальной средой.

Деятельность и первой, и второй сигнальных систем проверяется практикой. Если нет соответствия условно-рефлекторных реакций с внешними условиями, в которых находится организм, это вызывает их перестройку, изменяются временные связи, затормаживаются те или иные условные рефлексы. Именно с этим связано известное выражение, что слово должно быть подкреплено делом.

14.9. ТЕОРИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ

Крупным вкладом в творческое развитие учения о ВНД явилась разработанная академиком П. К. Анохиным (1898—1974) теория функциональных систем (ТФС). Она пришла на смену рефлекторной теории приспособительной деятельности организма. Исходной предпосылкой ТФС послужило открытие Анохиным такого явления, как обратная афферентация и пластичность нервных центров.

Рефлекторная теория не могла ответить на два вопроса:

почему животные не только реагируют на определенные стимулы, вызывающие у них реакции, но подчас сами активно ищут специальные раздражители внешнего мира (пищевые, половые и др.);

как животные исправляют ошибки своей поведенческой деятельности?

На первый вопрос пытался ответить еще И. П. Павлов: «Рефлекс цели — основная форма жизненной энергии каждого из нас... Вся жизнь, все ее улучшения, вся ее культура делается рефлексом цели, делается только людьми, стремящимися к той или другой

поставленной ими себе в жизни цели. Наоборот, жизнь перестает привязывать к себе, как только исчезает цель...». Эти идеи в школе Павлова не получили развития.

П. К. Анохин ввел понятие «результат действия», как необходимое условие, которое подправляет (корригирует) и направляет выполнение той или иной функции.

Любой целенаправленной деятельности предшествует принятие решения путем афферентного синтеза, т. е. анализа и синтеза афферентной информации. Афферентный синтез заканчивается формированием программы действия, которая состоит из двух принципиально различных элементов: эфферентной программы действия, т. е. определенной последовательности набора нервных команд, поступающих на эффекторы (мышцы, железы, внутренние органы); акцептора результата действия, т. е. предполагаемого результата, к которому должно привести данное действие (т. е. прогноз результата).

Осуществление программы действия приводит к результату, который оценивается организмом с помощью обратной связи. Информация о полученном результате сравнивается с прогнозом, закодированным в акцепторе результата действия. Если полученный результат соответствует ожидаемому, данная система прекращает свое существование (цель достигнута).

Таким образом, поведение строится не как стимул—реакция, а по типу непрерывного кольцевого взаимодействия организма и среды. Любая деятельность начинается с создания плана и программы данной поведенческой реакции и нейронной модели ее будущего результата. При этом рефлекторная дуга не упраздняется, она органически вписывается в функциональную систему, представляя собой ее часть.

Глава 15
ФИЗИОЛОГИЯ АНАЛИЗАТОРОВ

Для успешной борьбы за выживание животное должно получать максимум информации об окружающей среде и о внутреннем состоянии организма и мгновенно на них реагировать. Состояние окружающей и внутренней среды животные воспринимают с помощью специальных систем организма — анализаторов.

Анализатор включает в себя периферическое воспринимающее (рецепторное) звено, проводящую часть, центральный отдел и звено обратной связи. У животных можно выделить следующие анализаторы: кожный, обонятельный, вкусовой, зрительный, слуховой, положения тела в пространстве, двигательный и висцеральный (анализатор внутренней среды). Раздражения, поступающие из внешней среды, в большинстве случаев вызывают ощущения, отождествляемые с этими воздействиями. *Ощущения* — это субъективные феномены, возникающие в нервной системе в результате неизвестных пока физических и химических процессов. По аналогии с человеком можно считать, что у животных функционирование анализаторов не всегда сопровождается возникновением ощущения. Так, например, в нормальных условиях человек весьма точно осознает и регулирует положение своего тела в пространстве, не имея никаких ощущений. Кроме того, работа внутренних органов — сердца, сосудов, почек, печени, желудка и т. д. в норме также не вызывает ощущений. Необходимо отметить, что анализаторы у некоторых животных более совершенны и воспринимают раздражители окружающей среды, совершенно неулавливаемые человеком.

Согласно теории специфических энергий И. Мюллера (середина XIX в.), каждый анализатор имеет присущие только ему (адекватные) раздражители. Однако и неадекватные раздражители могут вызывать возбуждение периферического звена анализатора, если их интенсивность во много раз превышает интенсивность адекватных раздражителей. Каково бы ни было раздражение, вызвавшее возбуждение периферического звена анализатора, если в его центральном отделе возникает ощущение, оно всегда будет специфически свойственно данному анализатору: при возбуждении зрительного анализатора возникает световое

ощущение, слухового — звуковое и т. д. Но, конечно, ощущения, возникающие при неадекватном раздражении, будут несколько беднее и однообразнее, чем при адекватном.

15.1. РЕЦЕПТОРНЫЕ КЛЕТКИ — НАЧАЛЬНОЕ ЗВЕНО АНАЛИЗАТОРА

Восприятие и обработка информации, поступающей из внешней и внутренней среды животного, начинается в рецепторах. Рассмотрим в общих чертах строение и функционирование рецепторной части анализаторов, прежде чем перейти к изложению механизмов восприятия рецепторами энергии раздражающих стимулов различных типов (различных модальностей) — механических, световых, химических, термических.

Несмотря на весьма большое разнообразие рецепторов, входящих в различные анализаторы, их можно разделить на две группы, что подтверждают данные морфологических исследований, полученные на световом и электронно-микроскопическом уровнях. Рецепторы первой группы представляют собой разветвленную терминальную часть нервного волокна (дендрита) первого *чувствительного*, *сенсорного*, *афферентного* нейрона: все эти названия обозначают эту нервную клетку. Название чувствительный, или сенсорный, дано потому, что при возбуждении рецептора в центральном отделе анализатора животного возникает ощущение. Однако в норме работа анализатора может происходить и без формирования ощущения. Поэтому наиболее подходящее название — афферентный нейрон, афферентный рецептор, т. е. передающий информацию в ЦНС.

К первой группе относятся афферентные рецепторы кожного анализатора — *механорецепторы*, реагирующие на механическое смещение волос, а также на прикосновение или надавливание на безволосые участки кожи; *терморецепторы*, реагирующие на повышение или снижение температуры кожи, — соответственно тепловые или холодовые; *болевые рецепторы*, реагирующие на сильные механические и температурные воздействия на кожу и формирующие в центральном отделе ощущение боли. В эту же группу входят и рецепторы висцерального анализатора (внутренних органов): механо- и терморецепторы, болевые, а также реагирующие на изменение химического состава окружающей среды — *хеморецепторы*.

Рецепторы двигательного анализатора (проприорецепторы) — механорецепторы мышц и сухожилий также образованы разветвлениями терминальной части первого афферентного нейрона. К первой группе относятся и рецепторы обонятельного анализатора, воспринимающего молекулы различных химических веществ — хеморецепторы.

Вторая группа афферентных рецепторов представлена специальными клетками, многие из которых на обращенной к раздражающему стимулу поверхности имеют волоски. Первый афферентный нейрон связан с этими клетками с помощью химических синапсов. Такие рецепторы составляют начальное звено слухового анализатора и анализатора положения тела в пространстве; они реагируют на механические стимулы, т. е. являются механорецепторами. Видоизмененные волосковые клетки представляют из себя рецепторы зрительного анализатора, воспринимающие фотоны света — *фоторецепторы*. И наконец, рецепторные клетки вкусового анализатора, реагирующие на химический состав пищи в ротовой полости у животного, представляют собой хеморецепторы.

Необходимо отметить, что терминальные части рецепторов не прямо контактируют с раздражающими факторами, а через окружающие их структуры, названные вспомогательным аппаратом. Вспомогательный аппарат имеет чрезвычайно важное значение для осуществления нормальной деятельности рецепторов: он может оказывать модулирующее влияние на раздражающий стимул — усиливать или ослаблять интенсивность раздражения. Он же выполняет барьерную функцию — ограничивает влияние различных химических веществ и ионов со стороны соседних клеточных структур на рецепторную область, сохраняя вокруг нее особый состав среды. Вспомогательный аппарат по своей структуре значительно варьирует у различных рецепторов.

Возбуждение в нервной системе может передаваться в виде двух типов электрических сигналов — градуальных и потенциалов действия, генерируемых по закону «все или ничего». Градуальные потенциалы, т. е. потенциалы, изменяющие амплитуду в зависимости от величины раздражения при самых благоприятных условиях проведения, распространяются на 2...3 мм от места своего возникновения (см. гл. 2). Связь между нервными клетками на более длительные расстояния обеспечивается только потенциалами действия. Принимая во внимание тот факт, что афферентные рецепторные образования у животных находятся от ЦНС на расстоянии, равном десяткам или даже сотням миллиметров, энергия раздражающего стимула должна трансформироваться в рецепторах в потенциалы действия. Действительно, при регистрации электрической активности нервных волокон было обнаружено, что в афферентных волокнах, идущих от различных рецепторов в ЦНС, кроме потенциалов действия никаких других сигналов не генерируется. Учитывая, что амплитуда потенциалов действия не изменяется, кодирование информации о раздражающем стимуле в анализаторах частотное. Это означает, что длительные, непрерывные воздействия должны превращаться в рецепторах в определенным образом организованную последовательность потенциалов действия с разной частотой. Вместе с тем совершенствование методов

регистрации электрической активности, а также разработка методов экспериментирования с отдельными нервными клетками и волокнами позволили в середине XX в. приблизить место регистрации электрической активности непосредственно к рецепторной области. Оказалось, что возникновению потенциалов действия в афферентных нервных волокнах предшествует градуальный электрический потенциал, генерируемый в рецепторных окончаниях в результате их радражения адекватными стимулами, получивший название рецепторного потенциала. Напомним, что мембранный потенциал нервных или мышечных клеток $E_м$ можно представить как сумму потенциалов:

$$E_м = E_п + E_а,$$

где $E_п$ — потенциал, образующийся на мембране за счет процессов пассивного транспорта ионов; $E_а$ — потенциал, образующийся на мембране за счет активного транспорта ионов при условии, что ионный насос электрогенен.

С достаточной точностью $E_п$ описывается уравнением Голдмана, из которого следует, что мембранный потенциал клетки зависит как от разности наружной и внутренних концентраций ионов, так и от их проницаемости через мембрану. В свою очередь, мембранная проницаемость обусловлена числом открытых ионных каналов. Для нервной и мышечной мембраны в покое главным потенциалобразующим ионом является ион калия, для которого проницаемость мембраны наивысшая. При возбуждении (генерации потенциала действия) существенно увеличивается в первую очередь проницаемость мембраны для ионов натрия, а затем для ионов калия. Оба типа каналов являются потенциалзависимыми. Однако процесс увеличения (активации) числа открытых каналов в зависимости от деполяризации мембраны для ионов натрия в отличие от калиевых каналов носит самоускоряющийся (регенеративный) характер. Учитывая градуальность рецепторного потенциала, процесс активации или инактивации ионных каналов, обусловливающих его возникновение, не является регенеративным. Принимая во внимание различную модальность раздражающих стимулов, ионные каналы, находящиеся в области рецепторной мембраны, должны иметь в своей структуре или же рядом в мембране участки (рецепторные белки), которые могут активироваться под влиянием энергии адекватного для данного рецептора стимула и открывать или закрывать каналы.

На основании вышеизложенного можно представить в общем виде последовательность событий, происходящих в афферентной рецепторной клетке при действии на нее адекватного раздражающего стимула (рис. 15.1). Адекватный раздражающий стимул (*1*) через структуры вспомогательного аппарата (*2*) воздействует на мембрану рецептора. Энергия раздражающего стимула вызывает изменения рецепторного белка (*3*), находящегося в клеточной

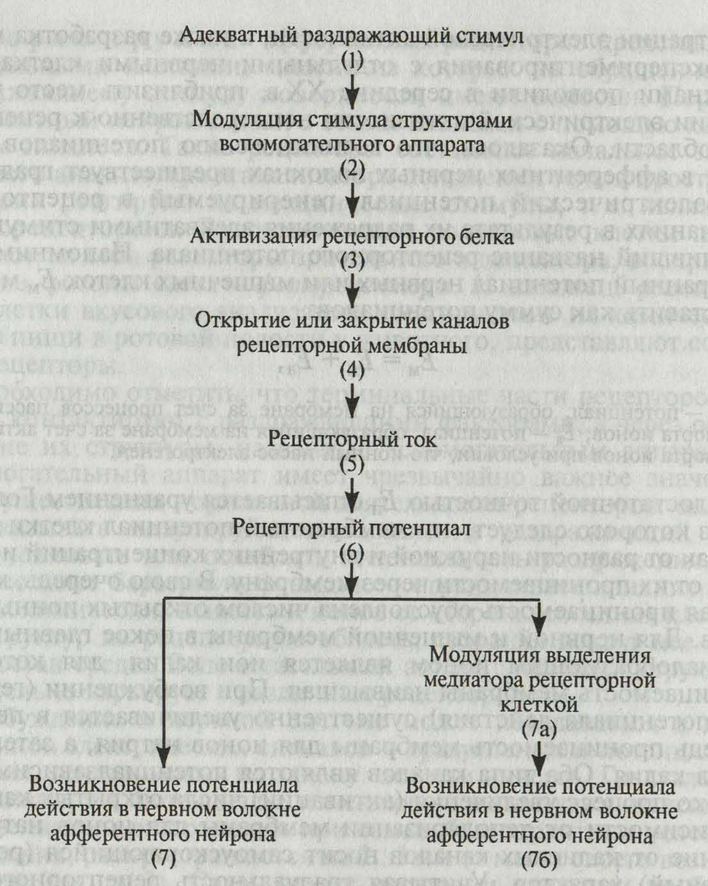


Рис. 15.1. Последовательность событий в афферентном рецепторе при восприятии раздражающего стимула

мембране. Рецепторный белок либо сам может быть частью ионного канала, либо находится рядом с каналом и способен модулировать активность канала опосредованно через ферментативные реакции. В результате в обоих случаях действие энергии раздражающего стимула на рецепторную молекулу приводит к открытию или закрытию ионных каналов (*4*), по которым проходит ионный ток (*5*). Рецепторный ионный ток изменяет потенциал рецепторной мембраны. Это изменение потенциала, получившее название рецепторного потенциала (*6*), приводит к возникновению ионного тока, который вызывает сдвиг мембранного потенциала в соседних участках нервного окончания или нервной клетки. В первом случае (*7*), если ионный ток будет деполяризующим, он мо-

жет изменить мембранный потенциал до порогового уровня и вызвать генерацию потенциалов действия, которые будут распространяться по нервному волокну в ЦНС. Во втором случае (*7а*) в результате изменения мембранного потенциала в синаптической области изменится уровень выделения медиатора. Если выход медиатора увеличится, в постсинаптической области окончания (*7б*), образованного афферентным волокном, произойдет генерация потенциала действия, который, как и в первом случае, по нервному волокну будет распространяться в центральный отдел соответствующего анализатора. Следует отметить, что из-за методических трудностей уровень изученности процессов трансформации энергии адекватного стимула существенно отличается у различных рецепторов. Поэтому для ряда рецепторов некоторые этапы представленной схемы еще мало изучены. В следующих разделах мы более детально ознакомимся со свойствами рецепторов различных модальностей.

15.2. ДВИГАТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗАТОР

Все многообразие движений у животных координируется посредством двусторонних связей между ЦНС и мышцами тела. Начальное звено двигательного анализатора представлено совокупностью рецепторов, главным образом механорецепторов, которые локализуются в мышцах, сухожилиях, межкостных мембранах, фасциях, тканях суставов, надкостнице и т. д. Здесь можно обнаружить рецепторные образования, встречающиеся и в других частях тела животного. Однако главными рецепторами двигательного анализатора являются мышечные веретена и сухожильные рецепторы Гольджи.

15.2.1. МЫШЕЧНОЕ ВЕРЕТЕНО

Мышечные веретена принадлежат к группе наиболее изученных рецепторов. Поэтому следует более подробно рассмотреть их характеристики с целью дальнейшего их использования при изучении свойств рецепторов других модальностей. Под световым микроскопом мышечное веретено представляет собой вытянутую структуру, расширенную в середине за счет капсулы и напоминающее по форме веретено, что и обусловило его название. Мышечные веретена у всех видов животных имеют примерно одинаковое строение (рис. 15.2).

Вспомогательные структуры мышечных волокон представлены специализированными поперечнополосатыми мышечными волокнами, названными *интрафузальными* (в отличие от обычных, экстрафузальных волокон), а также капсулой рецептора, за-

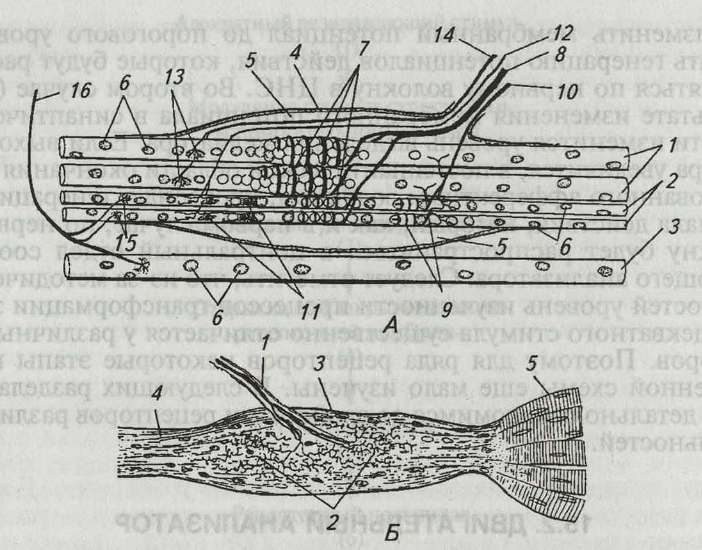


Рис. 15.2. Строение мышечного веретена (*А*) и сухожильного рецептора Гольджи (*Б*):

А. 1 — интрафузальное мышечное волокно с ядерной сумкой; *2* — интрафузальное мышечное волокно с ядерной цепочкой; *3* — экстрафузальное мышечное волокно; *4* — капсула; *5* — внутрикапсулярное пространство; *6* — ядра мышечных волокон; *7* — первичные афферентные окончания; *8* — афферентное нервное волокно первого типа; *9* — вторичные нервные окончания; *10* — афферентное нервное волокно второго типа; *11* — γ-кустиковидные эфферентные нервные окончания; *12* — γ_2-двигательное нервное волокно; *13* — γ-пластинчатые эфферентные нервные окончания; *14* — γ_1-двигательное нервное волокно; *15* — β-пластинчатые эфферентные нервные окончания; *16* — β-двигательное нервное волокно; *Б. 1* — афферентное нервное волокно; *2* — афферентные нервные окончания; *3* — капсула; *4* — сухожилия; *5* — мышечные волокна

полненной жидкостью. В полярных областях интрафузальных волокон хорошо видны ядра, рассеянные по периферии волокна, как и в экстрафузальных. Ближе к центральной части, где волокно покрыто капсулой, появляются дополнительные ядра. Это и послужило основанием называть центральную зону волокна областью *ядерной сумки*, а сами интрафузальные волокна называют волокнами с ядерной сумкой; диаметр этих волокон составляет 20...25 мкм.

У более тонких волокон другого типа (диаметр около 10 мкм) ядра располагаются в ряд, образуя цепочку. Такие волокна получили название *интрафузальных волокон с ядерной цепочкой*. Интрафузальные волокна покрыты соединительнотканной капсулой. В центральной области веретена, где капсула отходит от интрафузальных волокон, имеется перикапсулярное пространство, заполненное жидкостью. К мышечному веретену подходит большое количество нервных волокон, разветвляющихся в разных его час-

тях, но основная сеть разветвлений находится в области, покрытой капсулой. В мышечных веретенах было обнаружено несколько типов афферентных и эфферентных двигательных окончаний. Последние согласно общей схеме строения анализаторов можно отнести к звену обратной связи.

Афферентные окончания представлены двумя типами. Первый тип (первичные окончания) образуется разветвлениями довольно толстых миелинизированных волокон, достигающих в диаметре около 20 мкм. Нервное волокно проникает под капсулу и, многократно разветвляясь, постепенно теряет миелиновую оболочку. Первичные окончания локализуются в середине центрального участка интрафузальных волокон и имеют вид спиралей и колец, обвивающих волокна. Второй тип (вторичные окончания) образуется более тонкими миелинизированными волокнами (диаметр 4...12 мкм) и располагается ближе к периферии интрафузального волокна (см. рис. 15.2). Диаметр обоих типов окончаний в поперечном сечении составляет 0,5...3 мкм. Характерная их особенность — это большое число митохондрий во внутриклеточном пространстве. Мышечные веретена иннервируют также и несколько типов двигательных нервных волокон, получивших название *фузимоторных* (γ-волокон). Фузимоторные синаптические окончания, образованные этими волокнами, подразделяются на γ-кустиковидные и γ-пластинчатые. Первые локализуются ближе к центру веретена, а γ-пластинчатые — дистальнее. Кроме двигательных γ-волокон мышечные веретена дополнительно иннервируют двигательные β-волокна, которые одновременно образуют синаптические окончания на экстрафузальных мышечных волокнах. β-волокна на интрафузальных волокнах формируют окончания пластинчатого типа, располагающиеся в самых дистальных областях интрафузальных волокон. В исследованиях реакции интрафузальных мышечных волокон на раздражение эфферентных волокон было обнаружено, что способностью к сокращению обладают только дистальные участки, а центральная часть несократима.

При регистрации электрической активности в афферентных нервных волокнах, идущих от мышечных веретен, в состоянии покоя были обнаружены нерегулярные низкочастотные потенциалы действия, получивших название *спонтанных*. Принимая во внимание механизмы генерации потенциалов действия в нервных клетках и волокнах (см. гл. 2), можно полагать, что мембрана рецепторной области исходно деполяризована и значение мембранного потенциала находится в области порога возникновения потенциалов действия. Таким образом, даже самое маленькое увеличение энергии раздражающего стимула (в данном случае механического) будет повышать частоту импульсации рецептора и его чувствительность очень высока.

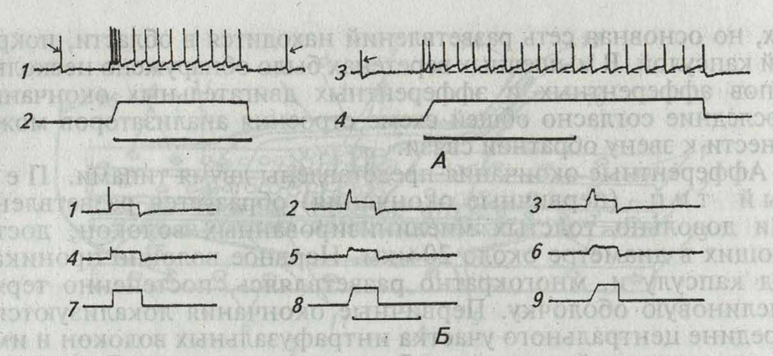


Рис. 15.3. Электрические ответы мышечного веретена на ступенчатообразное механическое растяжение:

А. 1 — электрические ответы первичных афферентных нервных окончаний; *2* — отметка ступенчатообразного механического растяжения (калибровка времени: *внизу* горизонтальная линия соответствует 0,5 с); *3* — электрические ответы вторичных афферентных нервных окончаний; *4* — отметка ступенчатообразного механического растяжения (калибровка времени: *внизу* горизонтальная линия — 0,5 с); ***стрелками*** отмечены спонтанные потенциалы действия. *Б.* Потенциалы действия заблокированы введением в раствор родотоксина. Рецепторные потенциалы первичных (*1, 2, 3*) и вторичных (*4, 5, 6*) афферентных нервных окончаний мышечного веретена в ответ на растяжение ступенчатообразными механическими стимулами с различной скоростью нарастания (*7, 8, 9*) переднего фронта механического растяжения; калибровка времени: *горизонтальная* линия соответствует 0,5 с

Растяжение мышечного веретена приводит к возникновению электрической активности — рецепторного потенциала и потенциалов действия (рис. 15.3). При легком ступенчатообразном растяжении мышечного веретена в первичных и во вторичных афферентных окончаниях регистрируется длительная серия потенциалов действия. Частота разрядов зависит от степени растяжения мышцы. На рисунке видно, что потенциалы действия находятся на своеобразном деполяризационном пьедестале, представляющем собой рецепторный потенциал, т. е. изменение мембранного потенциала афферентных окончаний. Более сильное растяжение приводит к более значительной деполяризации и увеличению частоты афферентных потенциалов действия. Частота потенциалов действия мышечного веретена на фоне неизменной амплитуды растяжения изменяется со временем. Начало растяжения сопровождается повышением частоты импульсов с последующим быстрым спадом до некоторого уровня (динамическая часть ответа). Далее частота продолжает уже медленнее снижаться до значения, определяемого величиной растяжения (статическая часть ответа). Процесс снижения частоты потенциалов действия получил название *адаптации*. Таким образом, в ответе мышечного веретена четко выражены динамическая и статическая фазы, во время которых соответственно происходит быстрая и медленная адаптация. Подобная реакция на длительный адекватный стимул характерна и

для рецепторов других модальностей. Данный тип рецепторов получил название *медленноадаптирующихся*. Необходимо отметить, что явление адаптации в анализаторах имеет чрезвычайно важное значение для процесса восприятия раздражающего стимула. Согласно закону специфических энергий, изменения в частоте импульсной активности афферентного нейрона означают изменение ощущения, возникающего в ЦНС. Работа двигательного анализатора у человека в нормальных условиях не сопровождается возникновением каких-либо определенных ощущений. Косвенные данные указывают на то, что и у животных двигательный анализатор функционирует сходным образом. Поэтому адаптация рецепторов мышц не проявляется в ощущении. Однако в других анализаторах явление адаптации весьма заметным образом влияет на восприятие раздражения. Например, в зрительном, обонятельном, кожном анализаторах соответственно интенсивность ощущения яркого света, сильного запаха или пониженной температуры со временем снижается.

Изучение механизмов адаптации в рецепторах различных анализаторов показало, что адаптация может происходить на разных этапах восприятия раздражения (см. рис. 15.1): от воздействия стимула на вспомогательный аппарат до генерации афферентных потенциалов действия. Причем у различных рецепторов вклад в адаптацию структур, входящих в их состав, неодинаков. Первым звеном, которое определяет адаптацию у некоторых рецепторов, служит вспомогательный аппарат. У мышечных веретен это интрафузальные мышечные волокна. Как известно (см. гл. 2), мышечные волокна включают в себя эластичный и вязкий элементы, по-разному реагирующие на растяжение. Под действием растяжения вначале происходит удлинение центральной части с соответствующей реакцией на это афферентных окончаний данной области, а затем дистальных участков веретена с раздражением контактирующих с ними афферентных окончаний. При этом длина центральной части уменьшается. Соответствующим образом изменяются амплитуда рецепторного потенциала и частота афферентных потенциалов действия в нервных волокнах. Например, в первичных окончаниях, расположенных преимущественно в центре веретена, за первоначальным повышением рецепторного потенциала и частоты потенциалов действия следует быстрое снижение (быстрая адаптация). В дальнейшем натяжение будет ослабляться медленнее и частота потенциалов действия начнет снижаться также медленнее (медленная адаптация). Параллельно с чисто механическим фактором в адаптации мышечного веретена принимают участие и ионные процессы, лежащие в основе генерации рецепторного потенциала.

Сравнительные исследования реакции первичных и вторичных афферентных окончаний мышечных веретен показали, что на стационарную часть растяжения они реагируют примерно одинаково

(см. рис. 15.3). Однако на возрастание растяжения в начале действия стимула ответы их отличаются. Как видно на рисунке, у первичных окончаний динамическая часть ответа более выражена. С возрастанием скорости растяжения увеличиваются амплитуда динамической части рецепторного потенциала и соответственно частота потенциалов действия, приходящихся на этот период. У вторичных окончаний динамическая часть ответа выражена в меньшей степени. Таким образом, вторичные афферентные окончания главным образом кодируют (детектируют) амплитуду растяжения — детекторы амплитуды, а первичные окончания — амплитуду и скорость нарастания растяжения — детекторы скорости амплитуды.

При введении в раствор, омывающий мышечное веретено, тетродотоксина — специфического блокатора потенциалзависимых натриевых каналов (см. гл. 2) — потенциалы действия подавляются. Однако рецепторный потенциал, имеющий ступенчатообразную форму с характерным деполяризационным выбросом, в начале своего возникновения (динамическая часть ответа) сохраняется и не изменяется со временем. Это указывает на разные механизмы генерирования рецепторного потенциала и потенциалов действия, возникающих по закону «все или ничего». На этом мы остановимся подробнее далее. Усиление интенсивности адекватного стимула (растяжения) сопровождается повышением как амплитуды рецепторного потенциала, так и частоты афферентных потенциалов действия. Диапазон интенсивностей стимула, в котором рецептор способен кодировать амплитуду стимула, генерируя с увеличением энергии стимула все более интенсивные сигналы, называется *динамическим диапазоном*.

В мышечных веретенах амплитуда рецепторного потенциала приблизительно пропорциональна логарифму интенсивности стимула (рис. 15.4.) В тоже время средняя частота афферентных импульсов связана более или менее линейной зависимостью с амплитудой рецепторного потенциала вплоть до того значения, ког-

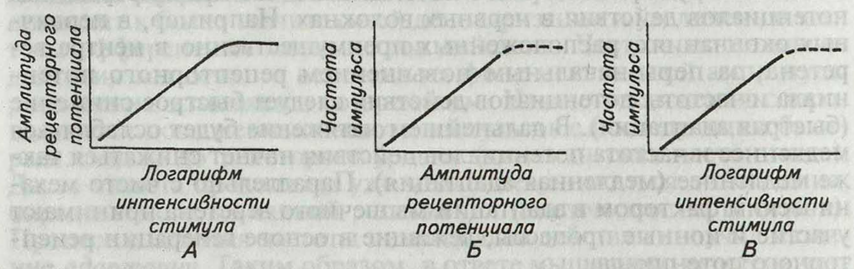


Рис. 15.4. Зависимость между амплитудой рецепторного потенциала и логарифмом величины растяжения (*А*), частотой импульсов и амплитудой рецепторного потенциала (*Б*), частотой импульсов и логарифмом величины растяжения (*В*) в мышечных веретенах

да явление рефрактерности потенциалов действия (см. гл. 2) начнет ограничивать интервал между потенциалами действия и, следовательно, частоту импульсации. Исходя из этих двух зависимостей, частота потенциалов действия является функцией логарифма интенсивностей стимула в медленноадаптирующихся рецепторах. Учитывая тот факт, что степень растяжения мышцы может изменяться в довольно широких пределах, становится понятным, насколько важна для мышечных веретен логарифмическая зависимость между амплитудой стимула и частотой афферентных потенциалов действия. Эта зависимость также имеет чрезвычайно большое значение для восприятия раздражения у рецепторов других модальностей. Так, например, солнечный свет примерно в 10^{19} раз ярче лунного, а слуховая система человека и животных способна воспринимать без значительного искажения звуки, энергия которых может различаться в 10^{12} раз . Здесь надо отметить, что способность анализаторов функционировать в больших диапазонах интенсивности внешних стимулов определяется не только большим диапазоном первичного (рецепторного) преобразования стимулов, но и наличием в центральных структурах анализатора механизмов, дополнительно расширяющих динамический диапазон. Логарифмическая зависимость «раздражение — ответ» (см. рис. 15.4) «сжимает» область высоких интенсивностей, тем самым значительно расширяя диапазон, в котором возможно различение стимулов по амплитуде. Вследствие логарифмической зависимости между величиной рецепторного потенциала и силой раздражения данное относительное усиление стимула приводит к одинаковому приращению рецепторного потенциала в очень широком диапазоне интенсивностей. Например, удвоение силы слабого раздражающего стимула приведет к такому же приращению амплитуды рецепторного потенциала, как и при удвоении силы стимула в области высоких интенсивностей. Если обозначить интенсивность стимула I, а приращение стимула ΔI, то отношение приращения стимула к его амплитуде будет величиной постоянной, т. е.

$$\Delta I / I = \text{const}.$$

Какова же природа рецепторного потенциала мышечных веретен? Эксперименты на мышечных веретенах с вариацией ионного состава в наружном растворе показали, что рецепторный потенциал генерируется в основном за счет ионов натрия. Однако в растворе с тетродотоксином рецепторный потенциал не подавляется (см. рис. 15.3, *Б*). Это свидетельствует о том, что натриевые каналы в рецепторной мембране имеют другую структуру, чем потенциалзависимые натриевые каналы нервных волокон. По-видимому, их воротный механизм отличается от такового в потенциалзависимых натриевых каналах. Активация его происходит

через конформационные (пространственные) изменения, вызванные механическим воздействием. Такие каналы получили название *механоактивируемых*. К сожалению, методические трудности не позволяют пока изучать одиночные каналы рецепторной мембраны мышечных веретен. Однако удалось с помощью метода локальной фиксации (см. гл. 2) зарегистрировать ответы механоактивируемых ионных каналов в мембране механорецепторного дендрита мышечного рецептора растяжения речного рака. Оказалось,что ионный ток через одиночный механоактивируемый канал, как и в случае с потенциалзависимым и ацетилхолинактивируемым каналами (см. гл. 2), имеет ступенчатообразную форму различной длительности. С увеличением растяжения мембраны вероятность открытого состояния канала повышалась, причем зависимость между интенсивностью раздражающего стимула и вероятностью открытия канала была логарифмической.

15.2.2. СУХОЖИЛЬНЫЙ РЕЦЕПТОР ГОЛЬДЖИ

Другие важнейшие афферентные рецепторы двигательного анализатора — сухожильные рецепторы Гольджи (см. рис. 15.2), расположенные главным образом на границе мышечной и сухожильной тканей. Сухожильные рецепторы напоминают по форме мышечные веретена. Функцию вспомогательного аппарата выполняют сухожильные волокна, покрытые соединительнотканной оболочкой — капсулой. Сухожильные волокна внутри капсулы лежат не так плотно, как снаружи, и имеют меньший диаметр. К рецептору подходит одиночное миелинизированное волокно диаметром 8...15 мкм, которое внутри капсулы многократно делится, теряя миелиновую оболочку; его тонкие кустиковидные окончания располагаются на сухожильных волокнах. Эфферентных окончаний в отличие от мышечных веретен сухожильные рецепторы Гольджи не имеют. Электрическая реакция рецепторов Гольджи на растяжение следующая: рецепторный потенциал и последовательность потенциалов действия напоминает таковую вторичных афферентных окончаний мышечных веретен (см. рис. 15.3), т. е. сухожильные рецепторы Гольджи являются медленноадаптирующимися рецепторами растяжения — детекторами амплитуды.

15.2.3. РЕФЛЕКС НА РАСТЯЖЕНИЕ МЫШЦЫ

Рассмотрим некоторые простые примеры функционирования двигательного анализатора с участием мышечных веретен и рецепторов Гольджи. В формировании миотатического рефлекса, или рефлекса на растяжение мышц (рис. 15.5), принимают участие афферентные нейроны, образующие в мышечных веретенах пер-

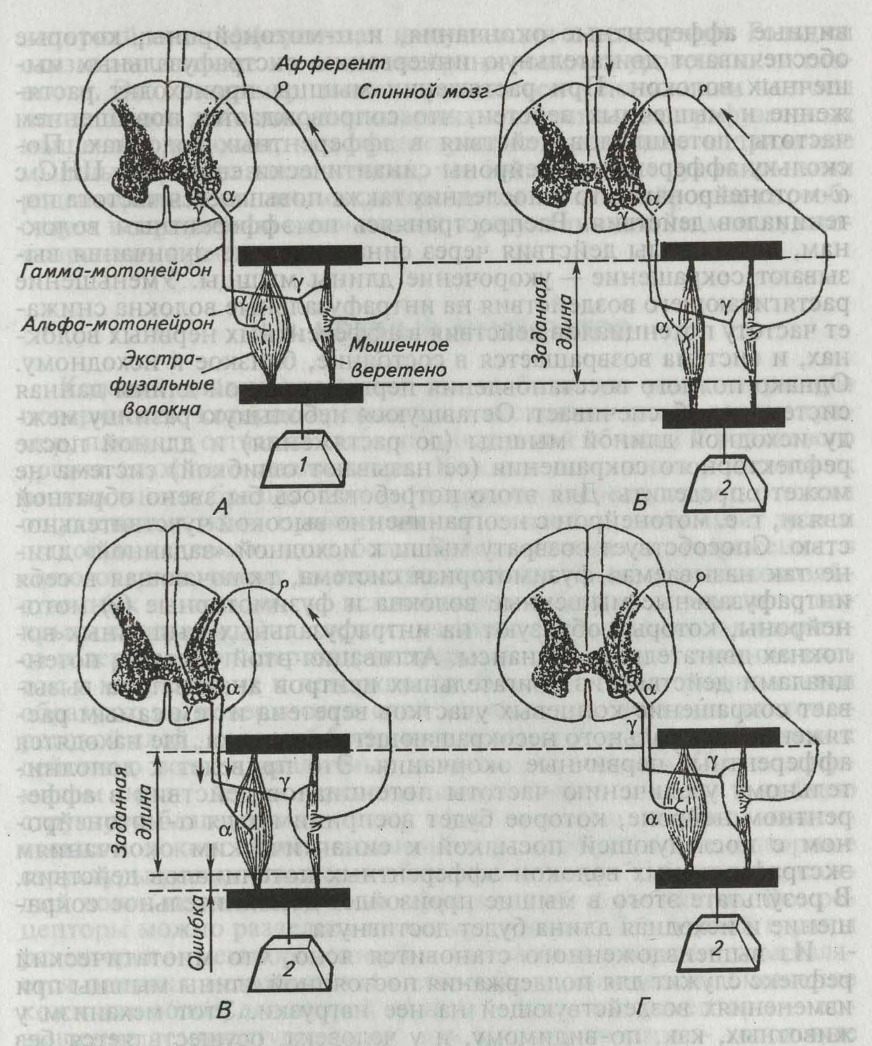


Рис.15.5. Рефлекс на растяжение мышцы:

А. В исходном «заданном» состоянии груз небольшой массы (*1*) удерживается экстрафузальными волокнами мышцы. В нервных волокнах, образующих афферентные окончания, регистрируются только редкие спонтанные потенциалы действия. *Б.* При увеличении массы груза (2 > 1) мышца с мышечными веретенами растягивается. В афферентных волокнах повышается частота потенциалов действия, которые поступают через синаптические контакты на α-мотонейроны (показано стрелкой в направлении от мышечного веретена) и возбуждают их. От α-мотонейронов потенциалы действия направляются к экстрафузальным мышечным волокнам (стрелки в направлении к мышце) и через синаптические контакты вызывают сокращение мышцы. *В.* Сокращение мышцы произошло не до заданной длины. Ликвидация «ошибки» осуществляется с помощью фузимоторных гамма-нейронов, образующих двигательные окончания на интрафузальных мышечных волокнах веретен. *Г.* Мышца возвращается к заданной длине

вичные афферентные окончания, и α-мотонейроны, которые обеспечивают двигательную иннервацию экстрафузальных мышечных волокон. При растяжении мышцы происходит растяжение и мышечных веретен, что сопровождается повышением частоты потенциалов действия в афферентных волокнах. Поскольку афферентные нейроны синаптически связаны в ЦНС с α-мотонейронами, то в последних также повышается частота потенциалов действия. Распространяясь по эфферентным волокнам, потенциалы действия через синаптические окончания вызывают сокращение — укорочение длины мышцы. Уменьшение растягивающего воздействия на интрафузальные волокна снижает частоту потенциалов действия в афферентных нервных волокнах, и система возвращается в состояние, близкое к исходному. Однако полного восстановления первоначальной длины данная система не обеспечивает. Оставшуюся небольшую разницу между исходной длиной мышцы (до растяжения) и длиной после рефлекторного сокращения (ее называют ошибкой) система не может определить. Для этого потребовалось бы звено обратной связи, т. е. мотонейрон с неограниченно высокой чувствительностью. Способствует возврату мышц к исходной «заданной» длине так называемая фузимоторная система, включающая в себя интрафузальные мышечные волокна и фузимоторные (γ) мотонейроны, которые образуют на интрафузальных мышечных волокнах двигательные синапсы. Активация этой системы потенциалами действия из двигательных центров анализатора вызывает сокращение концевых участков веретена и тем самым растяжение центрального несокращающегося участка, где находятся афферентные первичные окончания. Это приведет к дополнительному увеличению частоты потенциалов действия в афферентном нейроне, которое будет восприниматься α-мотонейроном с последующей посылкой к синаптическим окончаниям экстрафузальных волокон эфферентных потенциалов действия. В результате этого в мышце произойдет дополнительное сокращение и исходная длина будет достигнута.

Из вышеизложенного становится ясно, что миотатический рефлекс служит для поддержания постоянной длины мышцы при изменениях воздействующей на нее нагрузки. Этот механизм у животных, как, по-видимому, и у человека, осуществляется без контроля сознания и играет определяющую роль в поддержании позы. Ответственные за положение тела в пространстве мышцы-разгибатели должны иметь определенную заданную длину и в противовес силы тяжести удерживать конечности животного в выпрямленном состоянии.

Сухожильные рецепторы Гольджи соединены с мышечными волокнами последовательно (а не параллельно, как мышечные веретена), поэтому они должны реагировать на изменение напряжения мышцы, а не длины. Было обнаружено, что через тормозные

интернейроны афферентная импульсация с рецепторов Гольджи оказывает влияние на α-мотонейроны, снижая уровень их активности. Это, например, может проявляться в понижении частоты потенциалов действия, посылаемых к синапсам экстрафузальных мышечных волокон, что предотвращает чрезмерное напряжение мышцы. Предполагается также, что сигнализация сухожильными рецепторами о мышечном напряжении α-мотонейронам способствует исправлению неточностей в регуляции длины мышц миотатическими рефлексами.

15.3. КОЖНЫЙ АНАЛИЗАТОР

Кожный анализатор имеет самую большую рецептирующую поверхность, которая превышает в несколько тысяч раз, например, площадь сетчатки глаза, обонятельной области и кортиевого органа слухового анализатора. Кожные ощущения у животных весьма многообразны. К ним в первую очередь можно отнести ощущения легкого прикосновения, давления, вибрации, зуда и щекотки, тепла и холода, боли. Действие каждого раздражения, в свою очередь, имеет множество оттенков. Кожа у сельскохозяйственных животных, за исключением небольших участков, покрыта волосами. Она состоит из двух главных слоев: эпидермиса и дермы. В эпидермисе непрерывно происходят деление клеток и миграция их к поверхности. В ходе этой миграции клетки образуют на поверхности слой мертвых уплощенных клеток — роговой слой, который богат кератином и белком, устойчивым к действию воды и различных химических веществ. Под эпидермисом лежит дерма, представляющая собой мягкую и гибкую структуру благодаря толстому слою из коллагеновых и эластических волокон. Многочисленные и разнообразные рецепторные структуры располагаются в обоих слоях кожи. Кроме того, каждый волос кожи имеет свою афферентную иннервацию. Все рецепторы можно разделить на четыре группы. Для первой группы рецепторов — механорецепторы — адекватным раздражителем является энергия механического стимула, механическое смещение кожи или волос; для второй группы — тепловые рецепторы — повышение температуры кожи; для третьей группы — холодовые рецепторы — понижение температуры. Четвертая группа рецепторов — болевые рецепторы — воспринимает весьма сильные механические и температурные раздражители, вызывающие ощущение боли. Все эти рецепторы образованы разветвлениями нервного волокна (дендрита) первого афферентного нейрона. У одних рецепторов разветвленная часть заключена в одну или несколько капсул (инкапсулированные рецепторы), у других терминали лежат свободно в кожных слоях, но они всегда покрыты шванновскими клетками.

15.3.1. МЕХАНОРЕЦЕПТОРЫ КОЖИ

Все известные механорецепторы по своим функциональным характеристикам можно разделить на несколько групп. В основе классификации механорецепторов лежит их реакция на ступенчатообразные механические стимулы, у которых изменяется амплитуда, скорость ее нарастания и спада, длительность и частота. Кроме ступенчатообразных стимулов широко применяются синусоидальные механические стимулы. Механорецепторы, входящие в состав какой-либо группы, настроены на восприятие определенного параметра механического стимула.

В коже обнаружены механорецепторы, по своим функциональным характеристикам сходные с мышечными веретенами, т. е. детекторы амплитуды — скорости (рис. 15.6, *А*). В покое эти рецепторы обладают спонтанной активностью. В ответ на постоянное

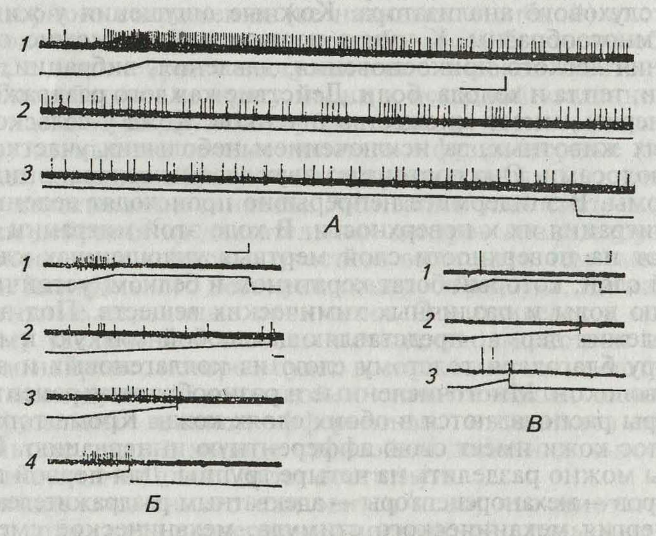


Рис. 15.6. Электрические ответы кожных механорецепторов на механические стимулы различной формы:

А. Импульсная активность медленноадаптирующегося рецептора (детектора амплитуды—скорости) на ступенчатообразный механический стимул длительностью около 10 с: *1* — начало; *2* — продолжение; *3* — окончание электрического ответа рецептора; *калибровка* по вертикали 0,5 мВ, по горизонтали 250 мс. *Б*. Импульсная активность быстроадаптирующихся механорецепторов (детекторов скорости) на ступенчатообразный (*1*) и пилообразные (*2*, *3*, *4*) механические стимулы с различной скоростью нарастания; *калибровка* по вертикали 0,1 мВ, по горизонтали для *1* — 125 мс, для *2*, *3*, *4* — 250 мс. *В*. Импульсная активность быстроадаптирующихся механорецепторов (детекторов быстрых скоростей) на ступенчатообразный (*1*) и пилообразные (*2*, *3*) механические стимулы с различной скоростью нарастания; *калибровка* по вертикали 0,1 мВ, по горизонтали для *1*, *2* — 250 мс, *3* — 75 мс

смещение кожи (растяжение или надавливание) они генерируют потенциалы действия, частота которых со временем уменьшается (медленная адаптация). При увеличении амплитуды раздражающего стимула частота афферентных потенциалов действия повышается и зависимость между силой раздражения и частотой импульсации носит логарифмический характер. Импульсная активность, приходящаяся на передний фронт нарастания раздражения, увеличивается с увеличением скорости смещения кожи.

Параллельные морфологические исследования позволили идентифицировать некоторые из этих рецепторов. Ими оказались инкапсулированные механорецепторы — тельца Руффини и тельца Меркеля, а также большая группа свободных нервных окончаний различной степени ветвления (рис. 15.7). Тельца Руффини располагаются в дерме и представляют собой веретенообразные структуры, окруженные капсулой (см. рис. 15.7, *А*). Сложнопереплетенные коллагеновые волокна являются вспомогательным аппаратом рецептора, они тесно связаны с коллагеновыми пучками, лежащими рядом с тельцем. Миелинизированное волокно диаметром 5...10 мкм проникает внутрь капсулы, теряет миелиновую оболочку и многократно делится, образуя кустиковидные окончания, располагающиеся на коллагеновых волокнах. У телец Руффини наиболее выраженная электрическая реакция на растяжение кожи. Тельца Меркеля активней реагируют на тактильное (надавливание на кожу) раздражение. Эти структуры встречаются в волосистой коже и представляют собой куполообразные образования диаметром 100...500 мкм, возвышающиеся над поверхностью кожи (см. рис. 15.7, *Б*). Рецепторные окончания локализуются непосредственно под базальной мембраной утолщенного эпидермиса. Миелинизированное волокно (средний диаметр 9,5 мкм) также многократно делится и образует дископодобно расширяющиеся окончания с тесно примыкающей к нему клеткой Меркеля. Нервное окончание содержит большое количество митохондрий.

Кроме медленноадаптирующихся механорецепторов в коже были обнаружены быстроадаптирующиеся рецепторы, которые, как правило, не обладают спонтанной активностью. На постоянное смещение кожи они не генерируют потенциалы действия, какой бы величины оно не было (см. рис. 15.6, *Б*). Генерация потенциалов действия происходит только во время изменения амплитуды нарастания или спада стимула. С увеличением скорости изменения амплитуды раздражения число потенциалов действия, а следовательно, и их средняя частота увеличиваются. Эти механорецепторы были классифицированы как детекторы скорости. Быстроадаптирующиеся ответы были зарегистрированы от нервных волокон, иннервирующих волосяные луковицы различных типов волос: пуховых, стержневых и вибрисс. Нервные оконча-

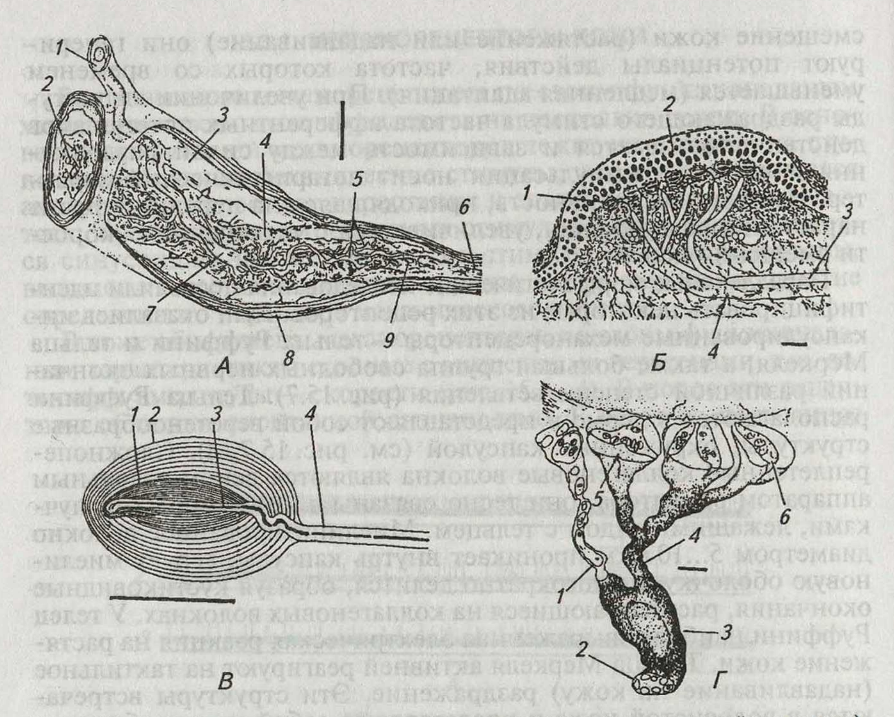


Рис. 15.7. Кожные механорецепторы (графическая реконструкция по серийным срезам):

А. Кожный рецептор растяжения — тельце Руффини: *1* — афферентное нервное волокно; *2*, *5* — афферентные нервные окончания; *3* — внутрикапсулярное пространство; *4*, *6* — коллагеновые волокна; *7* — место разветвления афферентного нервного волокна; *8* — капсула; *9* — шванновская клетка с ядром; *калибровка* 50 мкм. *Б*. Тактильное тельце — тельце Меркеля: *1* — тактильная клетка (клетка Меркеля) и примыкающее к ней дископодобное нервное окончание; *2* — эпидермис тактильного тельца; *3* — афферентное нервное волокно; *4* — немиелинизированное нервное волокно; *калибровка* 10 мкм. *В*. Тельце Пачини: *1* — внутренняя часть капсулы с наиболее плотным расположением уплощенных слоев клеток (внутренняя колба); *2* — наружняя часть капсулы с менее плотным расположением слоев уплощенных эпителиальных клеток; *3* — афферентное нервное окончание; *4* — афферентное нервное волокно; *калибровка* 600 мкм. *Г*. Свободные немиелинизированные нервные окончания (7 окончаний), образованные разветвлением миелинизированного нервного волокна и располагающиеся около пухового волоса кожи: *1* — одно из афферентных нервных окончаний (продольный срез); *2* — семь нервных окончаний, покрытых шванновской клеткой (поперечный срез); *3* — шванновская клетка; *4* — четыре нервных окончания, покрытые шванновской клеткой; *5*, *6* — терминальные части нервных окончаний, окруженные складками из шванновских клеток (поперечный срез): нервные окончания заполнены мелкими митохондриями; *калибровка* 1 мкм

ния, находящиеся в волосяных фолликулах пуховых и стержневых волос, представляют собой сеть тонких немиелинизированных окончаний, плотно оплетающих структуры волосяной сумки. Рецепторы волосяной сумки образованы разветвленными (см. рис. 15.7, *Г*) миелинизированными нервными волокнами диаметром около 6 мкм. Каждый волос иннервируется ответвлениями нескольких волокон. В свою очередь, одно и то же волок-

но может иннервировать много волос. Так, например, в ухе кролика одно волокно может давать афферентные веточки примерно к 300 волосяным фолликулам на площади около 1 см^2. Вибриссы являются специальными осязательными волосами и обычно длинней и толще, чем другие волосы. У лошадей и коров вибриссы — это длинные торчащие волосы на морде; у кошек, собак и пушных зверей их называют усами. У лазающих животных они находятся на животе. Корень вибриссы окружен кровеносным синусом. Вибриссы сильнее иннервированы, чем обычные волосы. Свыше 100 нервных волокон могут проникать в сумку вибриссы и образовывать внутри афферентные окончания. Кроме быстроадаптирующихся механорецепторов у вибрисс имеются и медленноадаптирующиеся механорецепторы. Детекторы скорости были обнаружены в различных участках кожи животных, в том числе в коже репродуктивных органов самцов и сосков молочных желез. Морфологически они представляют собой неинкапсулированные нервные окончания различной формы и сложности ветвления.

Какова же природа адаптации в этих механорецепторах? Надо отметить,что от детекторов скорости не удалось зарегистрировать рецепторный потенциал, поэтому о причине адаптации нельзя сказать что-либо определенное. Некоторые исследователи считают,что адаптация обусловлена особыми механическими свойствами вспомогательного аппарата рецепторов, который не пропускает статическую компоненту механического стимула. Так обстоит дело с быстроадаптирующимся механорецептором — тельцем Пачини. Этот рецептор реагирует на довольно быстрые изменения скорости смещения кожи всего лишь 1...2 потенциалами действия. Данный тип рецепторов получил название детекторов быстрых скоростей, или детекторов толчков.

Тельце Пачини состоит (см. рис. 15.7, *В*) из нервного окончания, мембрана которого содержит механоактивируемые ионные каналы, и окружающей его капсулы в виде концентрических слоев из уплощенных клеток эпителия, подобных слоям чешуек в луковице. Тельце имеет весьма крупные размеры и может достигать 0,5...0,7 мм в диаметре и 1 мм в длину. Когда тельце при надавливании на него ступенчатообразным механическим стимулом деформируется, эта деформация через капсулу механически передается к мембране нервного окончания. Последняя обычно реагирует кратковременной деполяризацией (рецепторный потенциал), приходящейся на начало и конец раздражения (рис. 15.8, *А*). Если снять максимально возможное количество оболочек (полностью удалить оболочки капсулы никому не удавалось), то рецепторный потенциал будет приближаться к ступенчатообразной форме (см. рис. 15.8, *Б*). Была предложена механическая модель капсулы, представляющая ее слои как параллельно и последовательно соединенные вязкоэластичные элементы. Анализ показал, что давление статической (постоянной) части стимула ослабляется

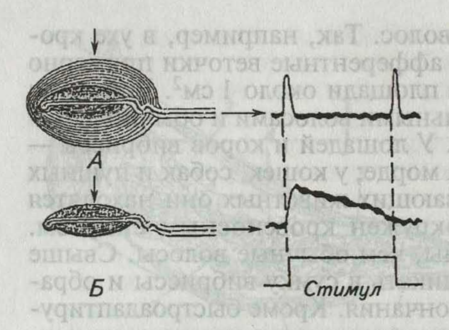


Рис. 15.8. Электрические ответы тактильного тельца Пачини на ступенчатообразное механическое раздражение:

А. Интактное тельце Пачини. На начало и конец раздражения генерируется кратковременный деполяризационный рецепторный потенциал. *Б*. У тельца Пачини механически удалены внешние слои капсулы. На механический стимул генерируется более длительный рецепторный потенциал

примерно в 100 раз при достижении области афферентного окончания. Только быстрый компонент, т. е. изменение скорости раздражения, может проходить через капсулу. Таким образом, капсула играет роль механического фильтра. Надо отметить, что в коже коров, коз, лошадей и других животных было обнаружено большое число как телец Пачини, так и других подобных им рецепторов с различными размерами и количествами слоев капсулы.

15.3.2. ТЕРМОРЕЦЕПТОРЫ КОЖИ

Способность гомойотермных животных поддерживать постоянную температуру тела несмотря на резкие колебания температуры окружающей среды — одно из важнейших биологических регуляторных явлений. Процессы терморегуляции протекают независимо от сознания и не прекращаются во время сна. Начальным звеном терморегулирующей системы кожи являются многочисленные терморецепторы. Поскольку изменения температуры окружающей среды создают субъективные ощущения тепла или холода, то можно предположить, что в коже имеются соответственно тепловые и холодовые рецепторы. Действительно, в первых же объективных исследованиях терморецепции кожи, проведенных в начале 20-х годов XX в., были обнаружены особые точки, в которых при нагревании или охлаждении происходило увеличение частоты афферентных потенциалов действия в нервных волокнах, иннервирующих эти участки. По реакции на адекватный стимул температурные рецепторы были похожи на медленноадаптирующиеся механорецепторы кожи (рис. 15.9). В покое у обоих типов терморецепторов была зарегистрирована спонтанная импульсная активность. В ответ на ступенчатообразное изменение температуры (повышение или понижение) частота афферентных потенциалов действия быстро повышалась, достигая максимального значения, и затем сравнительно быстро понижалась до определенного уровня, а далее процесс замедлялся. Действие температурных стимулов с различными скоростями нарастания позволяет отнести

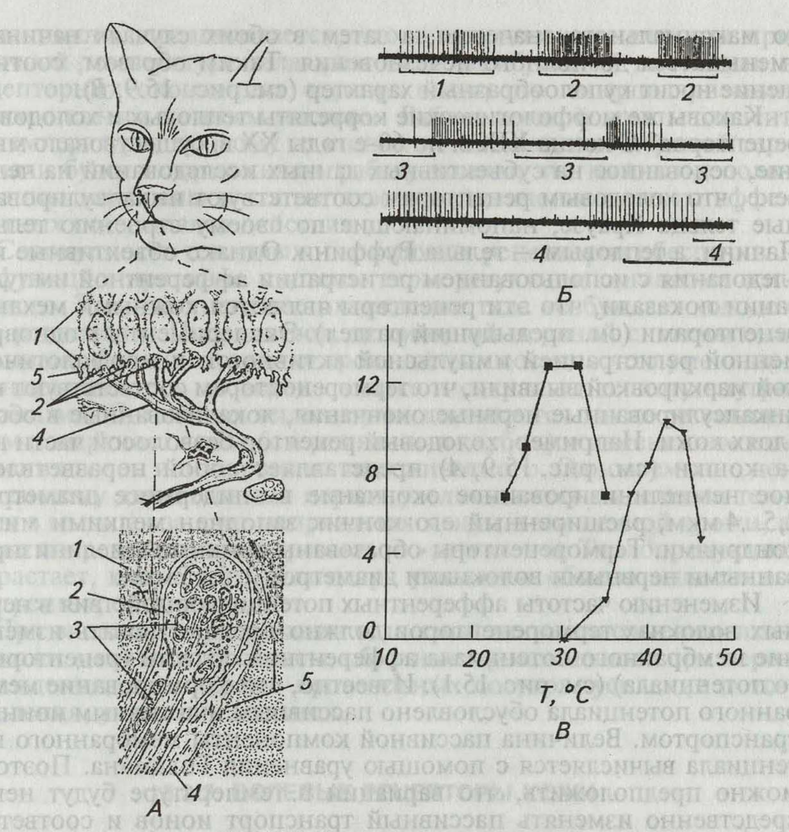


Рис.15.9. Терморецепторы кожи:

А. Схематическое изображение одиночного холодового рецептора на безволосой коже носа кошки, *точка* — место его локализации: *1* — эпидермис; *2* — рецепторное окончание; *3* — митохондрии внутри рецепторного окончания; *4* — шванновская клетка; *5* — базальная мембрана. *Б.* Импульсная реакция холодового рецептора кожи носа кошки на температурные стимулы (*внизу* под электрической реакцией горизонтальными прямыми отмечено действие температурного стимула): *1* — обдувание охлажденным воздухом; *2* — прикосновение охлажденным термодом (медная проволочка диаметром 60 мкм); *3* — прикосновение к участку кожи с холодовым рецептором нагретым термодом; *4* — обдувание кожи нагретым воздухом. Горизонтальная *линия* внизу под электрическими ответами холодового рецептора — калибровка времени 1 с. *В.* Зависимость между средней частотой импульсной активности холодового (квадраты) и теплового (треугольники) рецепторов кожи и температурой. Охлаждение кожи ниже 35 °С у холодового рецептора вызывает повышение импульсной активности в афферентном волокне, а у теплового — прекращение и, наоборот, при повышении температуры выше 35 °С импульсная активность холодового рецептора подавляется, а теплового повышается; по оси *ординат* — частота потенциалов действия, имп/с, а по оси *абсцисс* — температура, °С

температурные рецепторы к детекторам амплитуды скорости. Исследование зависимости частоты афферентных потенциалов действия от величины температуры показало, что средняя частота импульсной активности при нагревании или охлаждении возрастает

до максимального значения, а затем в обоих случаях начинает уменьшаться до полного исчезновения. Таким образом, соотношение носит куполообразный характер (см. рис. 15.9, *В*).

Каковы же морфологические корреляты тепловых и холодовых рецепторов? С конца XIX в. по 60-е годы XX в. существовало мнение, основанное на субъективных данных исследований на человеке, что холодовым рецепторам соответствуют инкапсулированные тельца Краузе, напоминающие по своему строению тельца Пачини, а тепловым — тельца Руффини. Однако объективные исследования с использованием регистрации афферентной импульсации показали, что эти рецепторы являются кожными механорецепторами (см. предыдущий раздел). Эксперименты с одновременной регистрацией импульсной активности и морфологической маркировкой выявили, что терморецепторам соответствуют неинкапсулированные нервные окончания, локализованные в обоих слоях кожи. Например, холодовый рецептор безволосой части носа кошки (см. рис. 15.9, *А*) представляет собой неразветвленное немиелинизированное окончание в эпидермисе диаметром 2,5...4 мкм; расширенный его кончик заполнен мелкими митохондриями. Терморецепторы образованы тонкими миелинизированными нервными волокнами диаметром 1,5...5 мкм.

Изменению частоты афферентных потенциалов действия в нервных волокнах терморецепторов должно предшествовать изменение мембранного потенциала афферентной области (рецепторного потенциала) (см. рис. 15.1). Известно, что формирование мембранного потенциала обусловлено пассивным и активным ионным транспортом. Величина пассивной компоненты мембранного потенциала вычисляется с помощью уравнения Голдмана. Поэтому можно предположить, что вариации в температуре будут непосредственно изменять пассивный транспорт ионов и соответственно влиять на амплитуду мембранного потенциала. Однако простые расчеты показывают, что колебание температуры на 10 °С изменяет мембранный потенциал всего лишь на 2 мВ. Если учесть, что терморецепторы обладают спонтанной активностью, т. е. мембранный потенциал находится в области порога генерации потенциалов действия, то данной величины изменения мембранного потенциала все же будет недостаточно для заметного увеличения частоты импульсации. Нужно отметить,что у некоторых видов животных тепловые рецепторы имеют чрезвычайно высокую чувствительность. Так, в лицевой ямке гремучей змеи находятся разветвленные нервные окончания, реагирующие на повышение температуры всего на 0,002 °С. Исследования последних лет позволяют полагать, что в рецепторной мембране имеются каналы, которые активируются повышением или понижением температуры. Дополнительно, что касается рецепции холода, то обширный экспериментальный материал указывает на участие в этом процессе активного ионного транспорта — ионного насоса.

В частности, предполагается, что в холодовых рецепторах при обычной температуре тела животного мембранный потенциал в рецепторных окончаниях сдвинут в сторону гиперполяризации электрогенным ионным насосом. Работа ионной помпы зависит от температуры, поэтому ее снижение, охлаждение нервной терминали будет затормаживать работу помпы, что вызовет деполяризацию мембраны и соответственно увеличение частоты афферентных потенциалов действия.

Совокупность тепловых и холодовых рецепторов обеспечивает функционирование системы терморегуляции организма животного. Так, интенсивное охлаждение тела возбуждает холодовые рецепторы. Посредством автономной нервной системы они вызывают сужение кожных кровеносных сосудов, что уменьшает интенсивность кровотока в коже и сохраняет теплоту внутри организма. Снижение теплоотдачи достигается также уменьшением поверхности тела (свертывание в клубок) и изменением положения волос или перьев на теле животного. Одновременно через систему двигательных нервов увеличивается выделение теплоты в мышцах за счет напряжения мышц и мышечной дрожи, а также посредством «разогревающих» движений. Теплопродукция возрастает, кроме того, благодаря усилению обмена веществ во внутренних органах.

При внешнем перегревании тела животного тепловые рецепторы кожи вызывают процессы, обратные происходящим при переохлаждении: расширение кровеносных сосудов, усиление потоотделения, учащение дыхания.

15.3.3. БОЛЕВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ КОЖИ

У животных и человека сильные механические или другие воздействия вызывают ощущение боли. Установлено, что в коже сверхинтенсивные стимулы воспринимают специальные болевые рецепторы, которые, как и терморецепторы, образованы тонкими миелинизированными и немиелинизированными нервными волокнами диаметром 0,3...5 мкм. Чрезвычайно важное значение для выяснения природы болевой рецепции имели опыты, проведенные в 80-х годах XX в. на добровольцах с одновременной регистрацией субъективных (речевых) и объективных (афферентных потенциалов действия в нервных волокнах) ответов при раздражении болевыми стимулами. В нормальных условиях в нервных волокнах болевых рецепторов отсутствует спонтанная активность, т. е. в отличие от обычных механо- и терморецепторов мембранный потенциал в зоне генерации потенциалов действия в болевых рецепторах, вероятно, сдвинут от порогового значения в сторону гиперполяризации и для возбуждения необходимо приложить стимул большей амплитуды. Кожные болевые рецепторы делятся

на механоболевые и термоболевые. Есть предположение, что в восприятии болевых стимулов принимают участие химические вещества, выделяющиеся при действие интенсивной стимуляции, — гистамин, брадикинин, а также ионы калия, концентрация которых может повышаться около нервных терминалей при повреждении окружающих их клеточных структур.

15.4. ОБОНЯТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗАТОР

У животных восприятие различных химических веществ, находящихся в окружающей среде, осуществляется с помощью двух химических анализаторов: обонятельного и вкусового. Обонятельный анализатор является дистантным анализатором, т. е. воспринимает химические вещества, источник которых находится на расстоянии (иногда довольно значительном) от животного. Обонятельный анализатор выполняет функцию сигнальной хеморецепции. Помимо поиска и выбора пищи, спасения от врагов обоняние помогает при ориентации как на суше, так и в воде. Хорошим примером этого служит возвращение лососевых рыб в родительские водоемы: на заключительных этапах миграции, при попадании лососевых в реки, основным ориентиром для них служит знакомый запах, источник которого находится выше по течению. Существенную роль в жизни животного играет так называемое химическое общение. Оно осуществляется посредством особых химических веществ — «феромонов», которые вырабатываются и выделяются специальными железами. К феромонам относятся половые привлекающие вещества, используемые для мечения своей территории. Многие животные по запаху отыскивают или распознают полового партнера. Известно, что запуск барана в стадо овец непосредственно перед сезоном спаривания ускоряет и синхронизирует течку у них. Причина этого заключается в том, что запах барана вызывает у овец более частые выбросы лютеинизирующего гормона, что стимулирует ускоренное развитие фолликулов и овуляцию. Сходное явление наблюдается и у свиней, у которых половое созревание значительно ускоряется при раннем запуске в стадо хряка. Запах детеныша может существенно влиять на проявление материнского инстинкта, что позволяет заключить о существовании обонятельного импринтинга как у матери, так и у детеныша. Животных с хорошо развитым обонянием называют *макросматиками* — это почти все млекопитающие. Значительно слабее развито обоняние у человека и у птиц — это *микросматики*.

Периферическая часть обонятельного анализатора находится в носовой полости: в области верхнего носового хода и в задней верхней части носовой перегородки. Обонятельная область окрашена в более темный цвет: от желто-бурого до темно-корич-

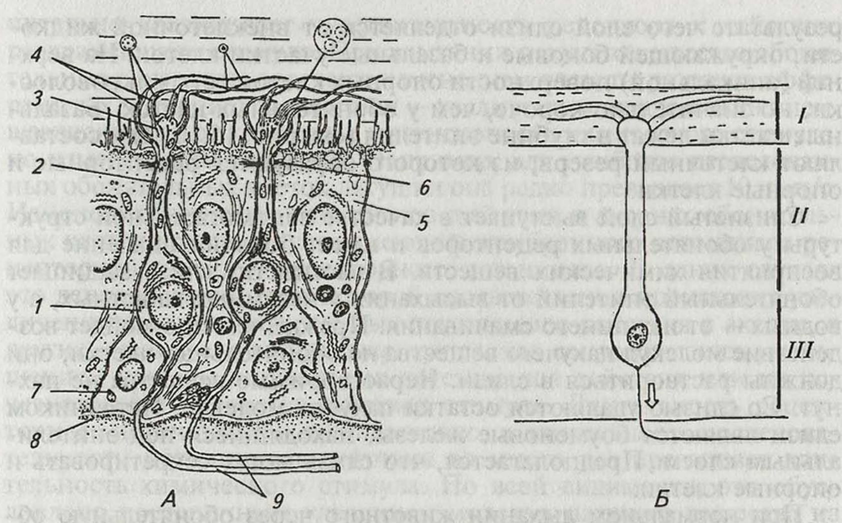


Рис. 15.10. Ультраструктурная (*А*) и функциональная организация (*Б*) обонятельного рецептора:

1 — обонятельная клетка; *2* — дендрит обонятельной клетки; *3* — булавовидное расширение дендрита; *4* — обонятельные волоски (показаны поперечные срезы волосков на различном удалении от булавовидного расширения); *5* — опорная клетка; *6* — зона плотного контакта; *7* — базальная клетка; *8* — базальная мембрана; *9* — афферентные нервные волокна рецепторных клеток; *I* — область взаимодействия пахучего вещества с рецепторными белками мембраны волосков и булавовидного расширения дендрита, где происходит активация внутриклеточных посредников (цАМФ, цГМФ, инозитолтрифосфата, ионов кальция); *II* — область активации ионных каналов внутриклеточными посредниками и генерация рецепторного потенциала; *III* — область трансформации рецепторного потенциала в серию потенциалов действия

невого в отличие от остальной части носовой полости и представляет собой эпителиальный слой толщиной 150...200 мкм, включающий в себя обонятельные, опорные и базальные клетки (рис. 15.10, *А*).

Обонятельные клетки являются биполярными нейронами с диаметром сомы 5...15 мкм (см. рис. 15.10, *Б*). От сомы клетки к наружной поверхности отходит дендрит диаметром 1...2 мкм и длиной 5...120 мкм. Вершина дендрита образует булавовидное расширение диаметром 2...3 мкм и выступает в слой слизи, покрывающей обонятельную область. От обонятельной «булавы» отходят несколько тонких волосков — цилий, диаметр которых около 100...200 нм, а длина 5...250 мкм. Отростки обонятельных клеток, идущих в ЦНС (аксоны), принадлежат к группе самых тонких нервных волокон, их диаметр составляет 0,2...0,3 мкм. Число обонятельных клеток у макросматиков может достигать сотен миллионов.

Опорные клетки тесно примыкают к обонятельным клеткам и образуют в верхней части зоны плотный контакт (рис. 15.10, *А*), в

результате чего слой слизи отделяется от внеклеточной жидкости, окружающей боковые и базальные участки клеток. На верхней (апикальной) поверхности опорных клеток есть микроволоски, но значительно короче, чем у обонятельных клеток. Базальные клетки лежат в глубине эпителия (см. рис. 15.10, *А*) и составляют клеточный резерв, из которого образуются рецепторные и опорные клетки.

Слизистый слой выступает в качестве вспомогательной структуры у обонятельных рецепторов и имеет большое значение для восприятия химических веществ. В частности, слизь защищает обонятельный эпителий от высыхания у наземных животных, а у водных — от излишнего смачивания. Прежде чем произойдет воздействие молекул пахучего вещества на обонятельные клетки, они должны раствориться в слизи. Нерастворимые вещества не пахнут. Со слизью удаляются остатки пахучих молекул. Источником слизи являются боуменовые железы, находящиеся под эпителиальным слоем. Предполагается, что слизь могут секретировать и опорные клетки.

При нормальном дыхании животного через обонятельную область проходит 5...10 % всего воздуха, остальная же часть поступает в дыхательную систему через нижний носовой ход. Слабые запахи при таком дыхании не воспринимаются. Для того чтобы пахнущие вещества достигли обонятельных рецепторов, необходимо более глубокое дыхание или учащенное. Именно таким образом животное принюхивается, увеличивая ток воздуха через обонятельную полость. Во время еды обонятельные рецепторы раздражаются воздухом, проходящим через хоаны из ротовой полости.

Малые размеры обонятельных клеток существенно затрудняют изучение механизмов обоняния на клеточном уровне, много неясного и в вопросе об адекватных раздражителях для обонятельных клеток различных животнных. В окружающем животных воздухе находится множество химических соединений, которые для одних животных биологически значимы и вызывают ощущения, а для других нейтральны и в данной концентрации не вызывают возбуждение рецепторов и не создают в ЦНС никаких ощущений. Поэтому при анализе работы обонятельных клеток необходимо учитывать данный фактор.

Благодаря комплексным биохимическим, биофизическим и электрофизиологическим исследованиям выяснили процесс восприятия химического стимула в обонятельных рецепторах (см. рис. 15.1). В отсутствие стимуляции обонятельные клетки генерируют спонтанные афферентные потенциалы действия, что указывает на деполяризованность мембраны клеток. Измерения показали, что мембранный потенциал обонятельных клеток на 30...50 мВ меньше по абсолютной величине, чем равновесный калиевый потенциал (100 мВ). Таким образом, клеточная мембрана обонятельных клеток в покое проницаема и для других ионов (см. гл. 2). Это зна-

чительно увеличивает чувствительность рецептора к действию раздражающего стимула. При вдыхании пахучего вещества обонятельные рецепторы отвечают изменением частоты разрядов афферентных потенциалов действия — увеличением или уменьшением, в зависимости от качества и интенсивности химического стимула, но изменение ее невелико. Например, для наиболее исследованных обонятельных клеток лягушки она редко превышает 10 имп/с. Изменению частоты потенциалов действия в аксонах обонятельных клеток предшествует изменение мембранного потенциала рецепторной клетки — рецепторного потенциала. В одних случаях это деполяризация, при которой соответственно происходит увеличение частоты афферентных потенциалов действия в аксоне, в других — мембрана гиперполяризуется, что сопровождается уменьшением частоты спонтанных потенциалов действия или их исчезновением на время действия стимула. Длительность рецепторного потенциала, а следовательно, и длительность последовательности потенциалов действия во много раз превышает длительность химического стимула. По всей видимости, это обусловлено постепенным удалением молекул пахучего вещества из обонятельной полости.

Разрушение волосков значительно снижает реакцию обонятельных клеток на химические стимулы. Это позволило сделать заключение о том, что акт рецепции начинается с действия молекулы пахучего вещества на специальные участки мембраны — рецепторные белки волосков и булавовидной части дендрита обонятельной клетки. Детальные исследования, проведенные в конце XX в. на отдельных обонятельных клетках различных животных, обнаружили следующую особенность в передаче химического стимула: расположение рецепторных белков и ионных каналов, за счет активации которых генерируется рецепторный потенциал, пространственно разнесено; рецепторные белки находятся в мембране апикальной части дендрита — булавовидном утолщении и волосках, а ионные каналы — в более дистальных участках мембраны (см. рис. 15.10, *Б*). Активация ионных каналов происходит через каскад реакций с помощью внутриклеточных посредников. Последовательность событий следующая. Внешняя сигнальная молекула связывается со специфическим белком-рецептором в мембране и активирует белок-преобразователь, передающий сигнал через мембрану к ферменту-усилителю, который, в свою очередь, активирует внутриклеточный посредник, переносящий сигнал внутри клетки. В качестве посредников в обонятельной клетке используются следующие вещества: циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), инозитолтрифосфат, ионы кальция. Внутриклеточные посредники могут активировать различные ионные каналы мембраны дендрита. Активация хлорных каналов вызывает деполяризацию мембраны, что приводит к повышению частоты потенциалов действия

в аксоне. В то же время активация калиевых каналов сдвигает мембранный потенциал в сторону гиперполяризации и подавляет спонтанную активность.

Ответы рецепторов на различные запахи до некоторой степени индивидуальны и специфичны. При этом у каждого обонятельного рецептора довольно широкий «спектр» чувствительности на многие пахучие вещества. Расположенные рядом рецепторы могут обладать совершенно различным характером специфической чувствительности. Первоначальные надежды выделить сравнительно небольшое количество функциональных типов обонятельных рецепторов не оправдались. Вместе с тем способность обонятельного анализатора к тонкой дифференциации огромного числа запахов, а тем более к анализу многокомпонентных смесей предполагает существование достаточно большого числа параллельных путей, по которым передается информация о запахах. Такие пути, вероятно, обусловлены существованием функциональных групп рецепторов, которых должно быть довольно много. Учитывая, что у животных-макросматиков число обонятельных рецепторов может достигать нескольких миллионов, можно допустить у них наличие десятков или даже сотен специфических типов обонятельных рецепторов.

Отходящие от обонятельных клеток аксоны объединяются в пучки, каждый из которых окружен одной шванновской клеткой. Местом окончания аксонов являются парные участки мозга, имеющие характерную форму и получившие название *обонятельных луковиц*. Вхождение обонятельных нервов в обонятельные луковицы ипсилатерально, т.е. нервы не делают перекреста. От обонятельных луковиц ипсилатерально отходят несколько нервных стволов, которые заканчиваются в различных отделах переднего мозга: переднее обонятельное ядро, обонятельный бугорок, препириформная кора и периамигдалярная кора с прилегающей к ней кортикомедиальной частью миндалевидного комплекса. Необходимо отметить, что, по-видимому, основная обработка информации об обонятельном стимуле осуществляется в обонятельных луковицах, поскольку они являются единственным отделом мозга, двустороннее удаление которого всегда сопровождается полной потерей обоняния.

15.5. ВКУСОВОЙ АНАЛИЗАТОР

Вкусовой анализатор сообщает животному о химических свойствах корма, поступающего в его ротовую полость. Вкусовые рецепторы в отличие от обонятельных сгруппированы в специальные образования, по форме напоминающие луковицы, — *вкусовые луковицы*. В свою очередь, подавляющее число вкусовых луковиц собраны в особых выростах эпителия языка — со-

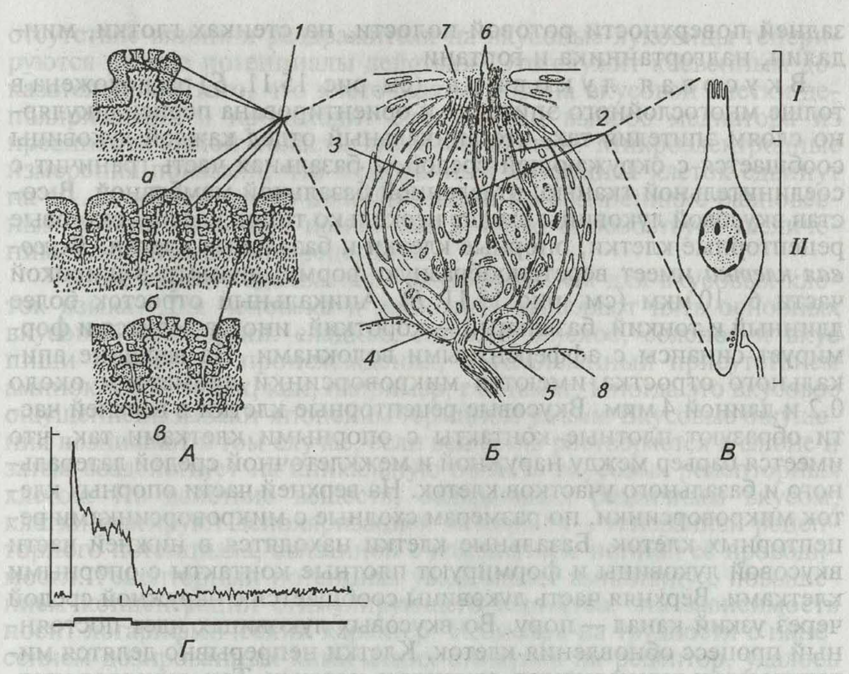


Рис.15.11. Структурная и функциональная организация вкусового рецептора:

А. а — грибовидный сосочек; *б* — листовидные сосочки; *в* — желобовидный сосочек; прямыми *линиями* указано место расположения вкусовых луковиц (*1*) в сосочках. *Б.* Схема ультраструктурной организации вкусовой луковицы языка кролика: *1* — вкусовая луковица; *2* — рецепторная клетка; *3* — опорная клетка; *4* — базальная клетка; *5* — афферентный синапс; *6* — микроворсинки рецепторной клетки; *7* — пора; *8* — базальная мембрана. *В.* Рецепторная клетка: *I* — апикальная область рецепторной клетки, где происходит взаимодействие вкусовых веществ с белками мембраны микроворсинок. На апикальной мембране ионные каналы связаны с рецепцией кислых и соленых веществ; *II* — базолатеральная область рецепторной мембраны. Ионные каналы связаны с рецепцией сладких веществ, которые активируются внутриклеточным посредником — цАМФ; *Г.* Изменение частоты потенциалов действия афферентного нервного ствола (барабанной струны) при действии на вкусовые луковицы 0,1 м раствора хлорида натрия (соленый вкус). По оси *ординат* — частота, имп/с, по оси *абсцисс* — время, с; *внизу* — время действия солевого раствора 10 с

сочках (рис. 15.11, *А*). Сосочки имеют различную форму, и их подразделяют на грибовидные, желобовидные и листовидные. *Грибовидные сосочки* выступают над поверхностью языка и напоминают по форме гриб; расположены в основном на передней дорсальной поверхности языка. *Листовидные сосочки* состоят из нескольких вертикальных складок, расположенных параллельно, в виде листочков; сконцентрированы по обеим сторонам задней поверхности языка. *Желобовидные сосочки* погружены в толщу слизистой языка и отделены от нее кольцевидным желобком; локализованы на дорсальной части у корня языка. Редкие вкусовые луковицы найдены также в слизистой оболочке

задней поверхности ротовой полости, на стенках глотки, миндалин, надгортанника и гортани.

Вкусовая луковица (см. рис. 15.11, *Б*) расположена в толще многослойного эпителия и ориентирована перпендикулярно слоям эпителия так, что апикальный отдел каждой луковицы сообщается с окружающей средой, а базальная часть граничит с соединительной тканью, отделенной базальной мембраной. В состав вкусовой луковицы входят несколько типов клеток: вкусовые рецепторные клетки, опорные клетки и базальные клетки. *Вкусовая клетка* имеет веретенообразную форму; диаметр в широкой части 6...10 мкм (см. рис. 15.11, *В*). Апикальный отросток более длинный и тонкий, базальный — короткий, иногда делится и формирует синапсы с афферентными волокнами. На вершине апикального отростка имеются микроворсинки диаметром около 0,2 и длиной 4 мкм. Вкусовые рецепторные клетки в верхней части образуют плотные контакты с опорными клетками так, что имеется барьер между наружной и межклеточной средой латерального и базального участков клеток. На верхней части опорных клеток микроворсинки, по размерам сходные с микроворсинками рецепторных клеток. Базальные клетки находятся в нижней части вкусовой луковицы и формируют плотные контакты с опорными клетками. Верхняя часть луковицы сообщается с наружной средой через узкий канал — пору. Во вкусовых луковицах идет постоянный процесс обновления клеток. Клетки непрерывно делятся митотически и дегенерируют, заменяясь новыми. Так, вкусовая клетка в среднем живет (250 ± 50) ч. Молодые вкусовые клетки движутся от периферии к центру, заменяя старые клетки. Кроме афферентных нервных волокон к вкусовым луковицам подходят и эфферентные нервные волокна, образуя соответственно на базальных участках вкусовых клеток эфферентные синапсы (звено обратной связи). Большинство нервных волокон, образующих синаптические контакты с рецепторными клетками вкусовых луковиц, локализованных в передних двух третях языка, входят в состав язычного нерва. Нервные волокна, иннервирующие вкусовые луковицы задней трети языка, идут в ЦНС в составе языкоглоточного нерва. Небольшая часть афферентных волокон от вкусовых клеток включается в состав других черепномозговых нервов: тройничного, лицевого и блуждающего. Афферентные волокна от вкусовых луковиц, идущие в составе язычного нерва, на некотором расстоянии выходят из него и образуют основную часть нервного ствола, получившего название барабанной струны — horda tympani. Поскольку horda tympani состоит главным образом из вкусовых афферентных нервных волокон, ее используют для электрофизиологического исследования функций вкусовых рецепторных клеток.

При регистрации электрической активности от нервных волокон horda tympani (см. рис. 15.11, *Г*) было обнаружено, что в них в

отсутствие влияния раздражителя на вкусовые луковицы генерируются редкие потенциалы действия. Это служит косвенным доказательством того, что клеточная мембрана вкусовой клетки деполяризована и происходит спонтанный выброс медиатора из пресинаптической области вкусовой клетки. Микроэлектродные измерения показали, что мембранный потенциал клеток сдвинут на 40...50 мВ в сторону деполяризации по сравнению с равновесным потенциалом для ионов калия, а это способствует увеличению чувствительности рецептора.

Что же служит адекватным раздражителем для вкусовых клеток языка? Для человека и животных выделяют пять основных вкусовых ощущений: сладкое, горькое, кислое, соленое и вкус пищи животного происхождения, обусловленный присутствием аминокислот, таких, как, например, глютамат. Иногда это вкусовое ощущение называют японским термином *умами*. Вкусовые ощущения возникают в том случае, если вещество растворяется в слюне и затем воздействует на апикальную область вкусовых рецепторных клеток. На действие веществ, обладающих различным вкусом, клетки реагируют деполяризацией мембраны — генерацией рецепторного потенциала, связанной с изменением ионной ее проводимости. Рецепторный потенциал увеличивает амплитуду с повышением концентрации стимулирующего вещества; эта зависимость носит логарифмический характер. Несмотря на трудности с нанесением дозированных химических стимулов на рецептор, удалось показать, что у рецепторного потенциала вкусовых клеток имеются динамическая и статическая фазы и соответственно быстрая и медленная адаптации. Особенно это хорошо заметно при регистрации афферентных потенциалов действия в нервных волокнах horda tympani (рис. 15.11, *Г*). Частота афферентных потенциалов действия максимальна в начале ответа, далее следует спад, сначала сравнительно быстрый, а затем частота потенциалов действия медленно снижается до уровня, близкого к исходному значению частоты спонтанной импульсации. Несомненно, с адаптацией связано постепенное снижение и исчезновение в некоторых случаях ощущения вкуса того или иного вещества.

Учитывая большие вариации в химической природе веществ, вызывающих вкусовые ощущения, встает вопрос, за счет каких рецепторов апикальной мембраны и каким образом осуществляется рецепция специфических веществ. Ответы на эти вопросы были частично получены в конце XX в. в опытах на изолированных вкусовых клетках различных животных. Оказалось, что рецепция химических веществ осуществляется несколькими механизмами.

Известно, что кислый вкус связан с воздействием на вкусовые рецепторы кислот, причем степень «кислости» зависит в основном от концентрации ионов водорода. Действие кислот сопровождается возникновением деполяризационного потенциала

во вкусовых клетках. Причиной деполяризации рецепторной мембраны является блокирование ионами водорода потенциалзависимых калиевых каналов, расположенных на апикальной мембране вкусовой клетки. Согласно уравнению Голдмана (см. гл. 2) уменьшение проницаемости для ионов калия сдвигает мембранный потенциал в сторону деполяризации.

При действии на язык хлорида натрия возникает «классический» соленый вкус. Другие соли (по крайней мере для человека) имеют различные привкусы (горечи и т. д.). Рецепция соленого связана с наличием на апикальной мембране потенциалнезависимых ионных натриевых каналов. Увеличение концентрации ионов натрия в слюне сопровожается появлением входящего внутрь клетки ионного натриевого тока и деполяризацией мембраны.

Рецепцию веществ, имеющих сладкий вкус, обеспечивают специальные рецепторные белки, находящиеся на апикальной мембране. Так же как и в обонятельных клетках ионные каналы, за счет которых происходит деполяризация мембраны, пространственно отделены от «сладких» рецепторных белков. В передаче сигнала участвует внутриклеточный посредник — цАМФ, который снижает калиевую проводимость мембраны посредством блокирования калиевых каналов, расположенных в базолатеральной мембране клетки, в отличие от рецепции кислого.

Механизм рецепции горького и аминокислотного (умами) вкуса расшифрован в меньшей мере. В апикальной мембране вкусовых клеток имеются рецепторные белки для этих веществ: внутриклеточным посредником для рецепции горького вкуса выступают ионы кальция, а для аминокислот — цАМФ.

При проведении экспериментов на одиночных вкусовых клетках по изучению ионных каналов в различных участках мембраны была обнаружена еще одна особенность. В базальных областях клеток имеются потенциалзависимые каналы, за счет которых вкусовая клетка в ответ на деполяризацию генерирует потенциалы действия. Таким образом, вкусовая клетка представляет собой видоизмененный первичный афферентный нейрон и последовательность событий в ней при рецепции химического стимула совпадает с таковой в обонятельных клетках.

Наряду с вкусовыми клетками, реагирующими на одно специфическое вкусовое вещество, были обнаружены клетки, которые возбуждаются двумя или тремя вкусовыми веществами. Животные часто по-другому реагируют на вкусовые вещества, чем человек, субъективные реакции которого используются для объяснения работы вкусовых клеток. Так, неприятный для человека горький вкус не вызывает у некоторых видов животных отрицательного отношения к нему: кролики и лошади охотно поедают горькую осиновую кору; кислый вкус лимона весьма неприятен для лошадей, коров, собак.

Центральные отростки нейронов, иннервирующие вкусовые луковицы, оканчиваются в продолговатом мозге в ядре одиночного пучка, где происходит переключение на нейроны следующего порядка. Аксоны этих нейронов образуют частичный перекрест в ретикулярной формации и достигают вентромедиального комплекса ядер таламуса. Из таламуса аксоны нейронов третьего порядка направляются в кору головного мозга в корковый центр вкуса, локализация которого пока точно не определена. Чувствительность вкусовых клеток контролирует ЦНС с помощью эфферентной цепи обратной связи посредством эфферентных синапсов.

У животных вкусовая чувствительность меняется в зависимости от функционального состояния желудочно-кишечного тракта. Сигналы с рецепторов слизистой желудка идут в ЦНС, которая регулирует возбудимость вкусовых рецепторов. Развитие вкусового анализатора у животных определяется составом поедаемой пищи. В наибольшей степени развит вкусовой анализатор у травоядных животных, так как их пища включает большое количество трав различных видов, среди которых они должны выбирать съедобные растения. У плотоядных животных пища более однообразна: мясо не может принести им вреда, поэтому и не возникает необходимость тонко различать его вкус.

15.6. СЛУХОВОЙ АНАЛИЗАТОР

Слуховой анализатор предназначен воспринимать механические колебания (звуковые волны) из внешней среды, создаваемые источниками, находящимися на удалении, иногда весьма значительном, от животного. Звукопередающей средой для наземных животных является воздух, а для водных животных — вода, в которой звук распространяется в 4 раза быстрее, чем в воздухе. Звуковые сигналы, воспринимаемые животными, подразделяют на звуки небиологического происхождения (зависящие от силы ветра, выпадения осадков, шума листвы деревьев и др.) и звуки биологического происхождения, связанные с сигналами акустического общения различных животных, а также шорохами и шумами, производимыми хищниками или их жертвами.

Развитие слухового анализатора в процессе эволюции достигло наибольшего совершенства у млекопитающих. Периферическая часть слухового анализатора состоит из трех отделов: наружного, среднего и внутреннего уха (рис. 15.12). Наружное ухо включает в себя ушную раковину и наружный слуховой проход. По своей форме *наружное ухо* напоминает воронку, которая направляет звуковые волны в слуховой проход, т. е. обеспечивает улучшенное восприятие звуков. У многих животных рефлекторное управление подвижностью ушной раковины хорошо развито с помощью специальных мышц, что не требует поворота головы. Раз-

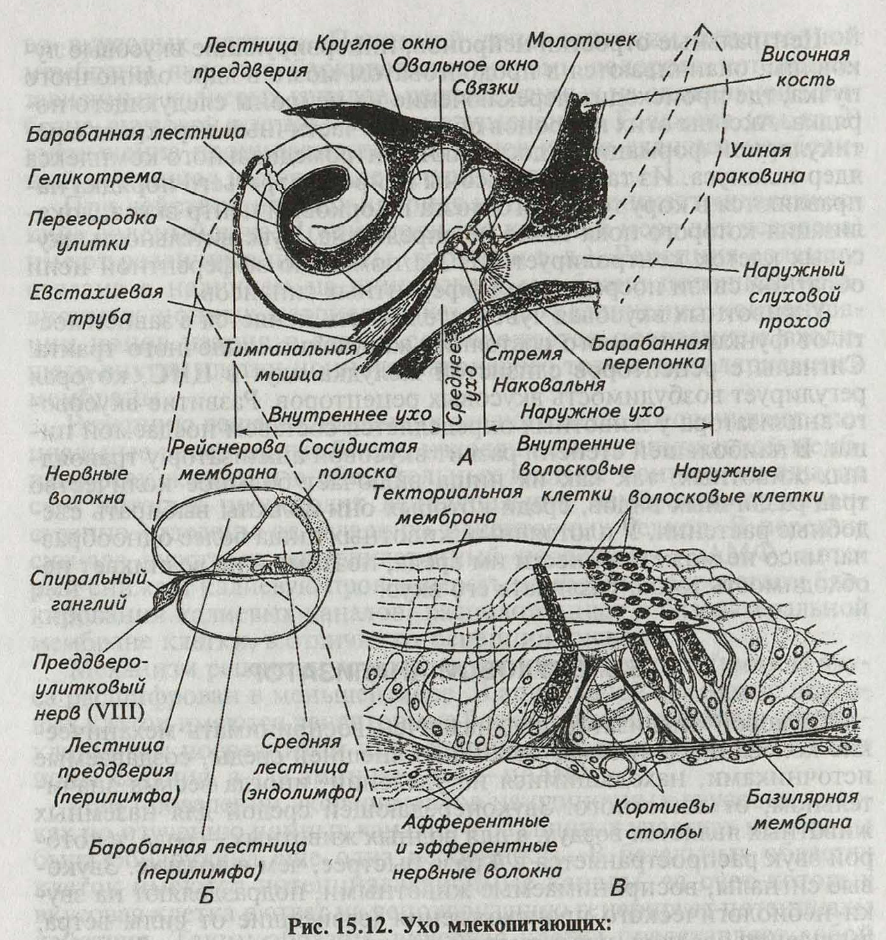


Рис. 15.12. Ухо млекопитающих:

А. Общая схема строения (полукружные каналы не показаны); *Б.* Поперечный разрез через улитку; *В.* Схема кортиевого органа

меры и форма ушной раковины варьируют у животных разных видов в значительной степени: очень подвижны ушные раковины у кошек, лошадей, некоторых пород собак.

Наружный слуховой проход представляет собой узкую, несколько искривленную трубку, по которой звуковые колебания проходят внутрь уха. Специальные железы в коже наружнего слухового прохода вырабатывают секрет — ушную серу, которая предохраняет ухо от загрязнения и препятствует высыханию *барабанной перепонки*, отделяющей наружное ухо от среднего. Барабанная перепонка крепится на внутреннем костном конце наруж-

ного слухового прохода (см. рис. 15.12, *А*), толщина ее составляет 100...200 мкм. Назначение барабанной перепонки заключается в передаче без искажений частоты воздействующих на нее звуковых колебаний. Необходимым условием для этого является отсутствие у нее резонансных явлений, т. е. она не усиливает звуковые колебания. Это возможно благодаря особенностям ее строения, а также расположению ее в слуховом проходе. Барабанная перепонка — это соединительнотканная мембрана, образованная из радиальных и кольцевых волокон. Степень натяжения ее отдельных участков неодинакова; в звуковом проходе она расположена косо и середина ее втянута внутрь.

С р е д н е е у х о — это трехкосточковая звукопередающая рычажная система, включающая в себя последовательно соединенные косточки: *молоточек*, *наковальню* и *стремячко*. Большая часть поверхности барабанной перепонки контактирует с ручкой молоточка, который сочленяется связками с наковальней. Наковальня соединена со стремечком, связанным с мембраной овального окошка, открывающегося в полость преддверия (внутреннее ухо), заполненной жидкостью. Расположение и механические свойства сруктур среднего уха обеспечивают оптимальную передачу звуковых колебаний из воздушной среды в жидкую среду внутреннего уха. В частности, эффективная часть барабанной перепонки (т. е. находящаяся в контакте с молоточком) примерно в 17 раз больше, чем площадь основания стремечка, кроме того, способ вращения косточек дополнительно увеличивает давление на овальное окно — отверстие, ведущее во внутреннее ухо. Благодаря всему этому давление на овальное окно по сравнению с барабанной перепонкой увеличивается примерно в 20 раз. Таким образом, рычажная система среднего уха уменьшает амплитуду перемещений барабанной перепонки, превращая их в незначительные по размаху, но в соответствующее число раз усиленных по давлению перемещений стремечка. Этот механизм увеличения давления является чрезвычайно важным приспособлением, обеспечивающим эффективную передачу акустической энергии из воздушной среды в жидкую.

В системе среднего уха функционируют несколько механизмов, предохраняющих повреждение его структур от весьма сильных звуковых колебаний. Так, полость среднего уха не закрыта, а соединяется с полостью глотки особым каналом — *евстахиевой трубой*, служащей для уравнивания давления по обе стороны барабанной перепонки. Это имеет большое значение для предохранения барабанной перепонки при значительной разнице давления в барабанной полости и в окружающей среде. Такая разница может возникнуть при попадающей в ухо звуковой волны, например от раската сильного грома. Раскрытие евстахиевой трубы способствует выравниванию давления и предупреждает разрыв барабанной перепонки.

Другой охранительный механизм заключается в рефлекторном сокращении мышц среднего уха в ответ на чрезмерно сильные звуки. Связанная с молоточком тимпанальная мышца, сокращаясь, смещает барабанную перепонку внутрь, а одновременное сокращение мышцы стремечка ограничивает движение стремечка и мембраны овального окна, что в совокупности приводит к уменьшению давления, передаваемого рычажным механизмом.

В костной перегородке, отделяющей среднее ухо от внутреннего, кроме овального окна имеется также круглое окно, или окно улитки. Оно затянуто тонкой соединительнотканной мембраной и может служить дополнительным приспособлением для передачи звуковых колебаний в случае повреждения барабанной перепонки и косточек.

Внутреннее ухо расположено в каменистой части височной кости и состоит из костного и перепончатого *лабиринтов* (см. рис. 15.12, *Б*). В состав периферической части слухового анализатора входит лишь часть перепончатого лабиринта, который помещается в костном, как в футляре, и точно повторяет его форму. Звуковой лабиринт представляет собой суживающуюся к концу трубку, спирально закрученную наподобие раковины — улитки. Число витков улитки у различных млекопитающих бывает разное: у человека — 2,5 витка, у кошки — 3, у свиньи — 4. Костная улитка разделена вдоль костной спиральной стенкой, которая, однако, не доходит до противоположной стенки, а ее продолжает основная — базилярная мембрана. В начале улитки костная спиральная стенка имеет наибольшую ширину, а базилярная мембрана наименьшую (см. рис. 15.12, *Б*). По мере движения к вершине улитки ширина костной стенки уменьшается, а базилярной мембраны увеличивается. Комбинация костной перегородки с базилярной мембраной делит просвет улитки на два главных продольных канала: *барабанная лестница* и *лестница преддверия*. Они заполнены жидкостью, называемой *перилимфой*, и сообщаются между собой у верхушки улитки через небольшое отверстие — *геликотрему*, диаметром около 20 мкм. Между этими каналами лежит третий канал — *внутренняя лестница*, отделенный от них базилярной и рейснеровой мембраной, заполненный жидкостью — *эндолимфой*. Перилимфа и эндолимфа у млекопитающих отличаются в значительной степени по ионному составу друг от друга, а также от плазмы крови. Так, концентрация ионов калия в эндолимфе в 30...35 раз превышает их концентрацию в плазме крови, а в перилимфе — примерно в 1,5...2,5 раза. И наоборот, концентрация натрия в эндолимфе примерно в такой же пропорции ниже, чем в плазме крови и перилимфе.

Причина ионной асимметрии связана с функционированием электрогенных ионных насосов. Разница в концентрации заряженных частиц сопровождается возникновением разности по-

тенциалов. В каналах улитки обнаружили положительные (относительно плазмы крови) эндокохлеарные и эндовестибулярные потенциалы. Роль их в работе слухового анализатора пока не выяснена.

На базилярной мембране располагается рецептор звукового анализатора — *кортиев орган* (см. рис. 15.12, *В*), состоящий из четырех рядов *волосковых клеток* — одного внутреннего и трех наружных. На верхней части рецепторных клеток кортиевого органа находится несколько десятков волосков — *стереоцилий*. Ниже рейснеровой мембраны (базилярной) от костной стенки улитки отходит *текторальная* (покровная) *мембрана*, нависающая над рядами расположенных под ней волосковых клеток. Стереоцилии волосковых клеток трех наружных рядов контактируют с текторальной мембраной, а внутреннего ряда с ней контакта не имеют.

Все упоминаемые выше структуры представляют собой структуры вспомогательного аппарата (рис. 15.13). Они предназначены передавать с минимальными искажениями звуковые колебания к рецепторным волосковым клеткам. Волосковые клетки имеют длину 20...40 мкм и диаметр 5...10 мкм. Стереоцилии на апикальной части рецепторных клеток имеют длину 4...10 мкм и диаметр 0,1...0,3 мкм. Сердцевину стереоцилий образует пучок фибрилл, которые сверху окружены клеточной мембраной. У основания стереоцилий фибриллы сливаются и оканчиваются внутри клетки в кутикулярной пластинке. Стереоцилии у волосковых клеток трех наружных рядов располагаются в виде подковообразной фигуры, причем самые длинные находятся на вершине, а внутреннего ряда — на апикальной поверхности в несколько рядов. Кроме волосковых клеток в кортиевом органе имеются несколько типов опорных клеток. Первичный афферентный нейрон контактирует с волосковыми клетками с помощью синаптических окончаний. К рецепторным клеткам подходят и эфферентные нервные волокна, образуя соответственно эфферентные синапсы (звено обратной связи).

Афферентные волокна слухового нерва генерируют спонтанные потенциалы действия, и частота их иногда бывает достаточно высокой (более 10 имп/с). Наличие спонтанной импульсации связывается с фоновым выделением медиатора в синаптической области волосковых клеток, что, в свою очередь, предполагает деполяризацию мембраны волосковых клеток. Микроэлектродные измерения показали, что действительно мембранный потенциал волосковых клеток сдвинут на 40...60 мВ в деполяризационную сторону от равновесного калиевого потенциала, что может быть одной из причин высокой чувствительности слухового анализатора.

Колебания жидкости в улитке, вызванные стимуляцией стремечком мембраны овального окна, передаются базилярной мемб-

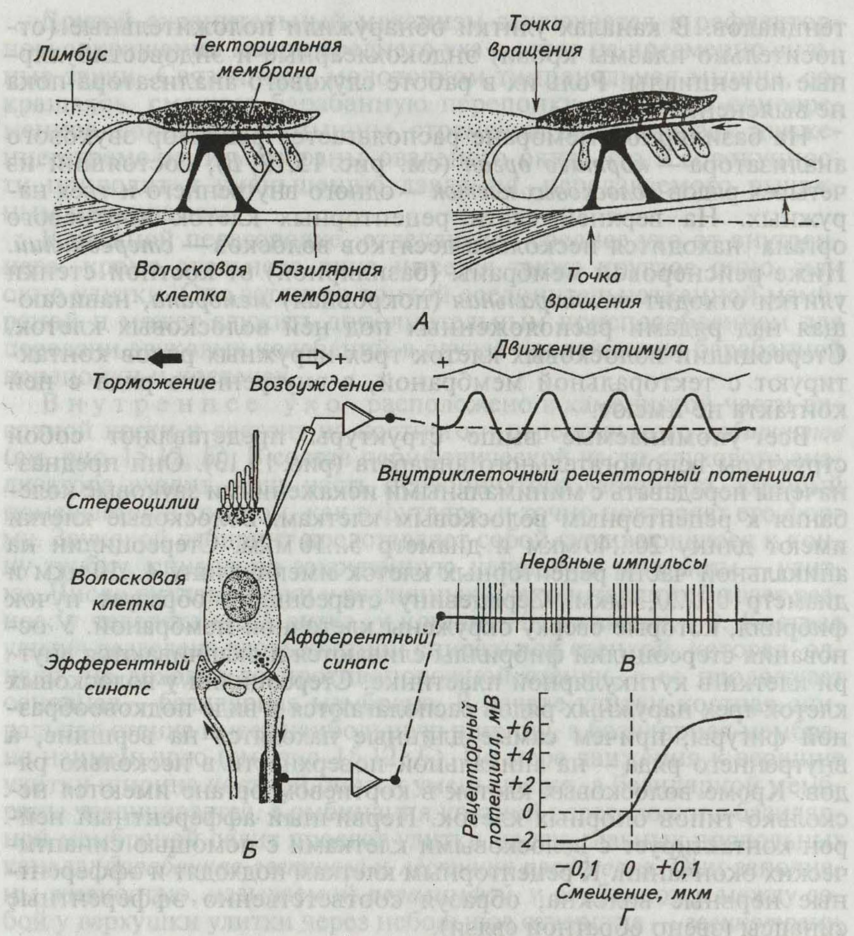


Рис. 15.13. Схема возбуждения волосковых клеток и генерации в них электрической активности:

А. Возникновение сдвигающей силы, воздействующей на стереоцилии рецепторных клеток при отклонении базилярной мембраны вверх. Скольжение текторальной мембраны по кортиеву органу обусловлено тем, что текторальная и базилярная мембраны имеют разные точки вращения. Перемещения мембраны даны в сильно увеличенном масштабе; *Б*. Волосковая рецепторная клетка и ее электрическая активность при механическом раздражении; *В*. Рецепторный потенциал и афферентная импульсная активность при разном направлении механического раздражения, воздействующего на стереоцилии; *Г*. Зависимость между амплитудой смещения стереоцилий и величиной рецепторного потенциала

ране, на которой покоится кортиев орган. При этом происходит механическое смещение волосков на апикальном конце рецепторной клетки, активация механоактивируемых каналов и возникновение рецепторного потенциала. Полагают, что сдвиг стереоци-

лий обусловлен различным расположением центров вращения базилярной мембраны и текторальной мембраны, к которой прикреплены наружные волосковые клетки (см. рис. 15.13, *А*). Благодаря такому расположению отклонение базилярной мембраны вверх вызывает смещение кончиков стереоцилий в направлении их вершины. При этом происходит усиление натяжения мембраны и активация механоактивируемых ионных каналов. И наоборот, смещение базилярной мембраны вниз вызовет наклон стереоцилий в противоположном направлении, что уменьшит натяжение рецепторной мембраны. Об этом свидетельствуют данные, полученные при изучении одиночных волосковых клеток (см. рис. 15.13, *В*). Смещение пучка стереоцилий в сторону наиболее длинных стереоцилий, находящихся на вершине подковообразного расположения стереоцилий, вызывает деполяризацию мембраны рецепторной клетки. Смещение же стереоцилий в другую сторону гиперполяризует мембрану (см. рис. 15.13, *В*). Таким образом, в покое часть механоактивируемых каналов открыта и ослабление натяжения мембраны вызывает их инактивацию и уменьшение ионного тока. На изолированных волосковых клетках с помощью методики локальной фиксации было изучено действие отдельных механоактивируемых каналов. Реакция механоактивируемых каналов слуховых волосковых клеток на механическое раздражение, как и других ионных каналов, представляет собой ступенчатообразные колебания тока различной длительности, но одинаковой амплитуды. Зависимость суммарного ионного тока волосковых клеток от амплитуды механического стимула носит логарифмический характер (см. рис. 15.13, *Г*).

Другой этап работы периферического звена слухового анализатора заключается в кодировании информации о высоте (частоте) звука. Животные способны воспринимать звуки с частотой 15...80000 Гц. При частоте звука, превышающей 1000 Гц, однозначного соответствия между звуковыми колебаниями и частотой афферентных потенциалов действия не может быть, что обусловлено наличием абсолютного рефрактерного периода после каждого потенциала действия. Поэтому информация о частоте звука должна кодироваться не частотой потенциалов действия, а с помощью другого механизма. Изучая морфологические и механические свойства базилярной мембраны, Г. Бекеши в 60-х годах XX в. пришел к выводу, что амплитуда смещения различных ее участков зависит от частоты звука. Причем колебания в базилярной мембране распространяются в виде бегущей волны. Постепенное увеличение механической податливости базилярной мембраны от ее узкого конца к широкому в дистальной части улитки приводит к тому, что амплитуда бегущих по ней волн изменяется (рис. 15.14).

Точка, в которой смещение мембраны имеет наибольшую амплитуду (и соответственно происходит максимальная стимуля-

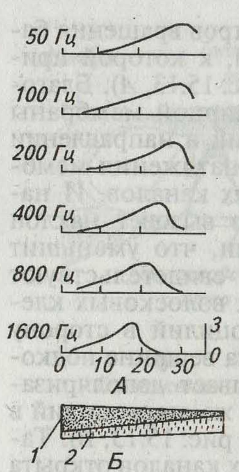


Рис. 15.14. Амплитуда смещения базилярной мембраны в зависимости от звуковых частот:

А. Амплитуда смещения базилярной мембраны дана в относительных единицах; по оси абсцисс — расстояние вдоль мембраны от стремячка, мм; *Б*. Перегородка улитки: *1* — костная спиральная стенка, суживающаяся к дистальному концу; *2* — базилярная мембрана, расширяющаяся к дистальному концу

ция стереоцилий волосковых клеток), зависит от частоты бегущих волн, а следовательно, и от частоты звука. При воздействии высоких частот бегущие волны вызывают максимальное смещение базилярной мембраны ближе к овальному окну. Для низкочастотных сигналов область наибольшего смещения базилярной мембраны сдвигается к дальнему концу улитки. Таким образом, принцип кодирования частоты звука — пространственный. В то же время кодирование громкости (амплитуды) звукового стимула осуществляется частотным кодом. Степень смещения базилярной мембраны в любой точке ее длины определяет силу стимуляции волосковых клеток и тем самым амплитуду рецепторного потенциала, что, в свою очередь, обусловливает частоту импульсов в афферентных нервных волокнах, иннервирующих данную группу клеток. У волосковых клеток, как и в других механорецепторах, в ответ на длительное действие механического стимула наблюдается адаптация рецепторного потенциала. Это вызывает уменьшение выброса медиатора и афферентной импульсации. Данное явление лежит в основе адаптации слуха, т. е. временном снижении чувствительности слухового анализатора при длительном действии звукового сигнала.

Первыми афферентными нейронами слуховой системы млекопитающих являются клетки спирального ганглия улитки. Периферические отростки этих клеток направляются в виде спиральных и радиальных пучков к рецепторным клеткам кортиевого органа и образуют на них синапсы. Аксоны этих нейронов формируют улитковую, или кохлеарную, ветвь слухового нерва, который, пройдя через внутренний слуховой проход, входит в мозговой ствол и заканчивается в кохлеарных ядрах мозга. Улитка проецируется на кохлеарные ядра таким образом, что волокна от базального высокочастотного завитка улитки оканчиваются в дорсомедиальной части кохлеарных ядер, а от апикального — низкочастотного — в вентролатеральной части. Тела афферентных нейронов третьего порядка находятся в задних буграх четверохолмия и в медиальном коленчатом теле таламической области. Внутреннее коленчатое тело — это талами-

ческий центр слуховой системы. Аксоны клеток внутреннего коленчатого тела оканчиваются на клетках слуховой области коры — конечного этапа слухового пути, располагающегося в височной доле больших полушарий. Благодаря наличию двух ушей животные точно определяют направление, откуда доносится звук. Это явление получило название *бинаурального эффекта*. В височных долях коры происходит анализ звуковых колебаний и создается представление о направленности звука. При двустороннем разрушении слуховой коры пространственный слух нарушается.

15.7. АНАЛИЗАТОР ПОЛОЖЕНИЯ ТЕЛА В ПРОСТРАНСТВЕ

Помимо слухового лабиринта — улитки костный лабиринт позвоночных содержит еще *неслуховой лабиринт*, являющийся периферическим звеном анализатора положения тела в пространстве, обеспечивающим чувство равновесия. Часто его называют *вестибулярным аппаратом*. Адекватными стимулами для рецепторов данного анализатора служат все виды ускорений: линейные ускорения по всем направлениям пространства, в том числе ускорение силы тяжести; круговое ускорение, т. е. угловые ускорения вокруг всех осей пространства.

Костный лабиринт анализатора положения тела в пространстве представляет собой ряд туннелей в каменистой части височной кости, а *перепончатый лабиринт* — систему тонкостенных мешочков и канальцев, повторяющих форму костного (рис. 15.15, *А*, *Б*). Перепончатый лабиринт внутри заполнен эндолимфой, а пространство между стенками перепончатого и костного лабиринтов — перилимфой. Три перепончатых канала расположены приблизительно под прямыми углами друг к другу. Каждый канал имеет небольшое расширение — ампулу, в которой находится гребневидное поперечное возвышение с механорецепторными волосковыми клетками, названное *криста* (рис. 15.15, *Г*). Гребешок плотно прикреплен основанием к кости: его свободный конец, названный *купула*, обращен в просвет канала. Субстанция купулы напоминает губку, пропитанную выделениями секреторного эпителия, содержащими мукополисахариды и ионы калия. Волоски рецепторных клеток проникают в купулу примерно на 30...50 мкм. Кроме полукружных каналов в состав перепончатого лабиринта входит несущий самостоятельную функцию аппарат преддверия, состоящий из двух мешочков: *утрикулюса* (овального) и *саккулюса* (круглого). Рецепторные волосковые клетки в мешочках сосредоточены в областях, называемых *макулами* (лат. macula — пятнышко); в них также имеются опорные клетки. Макула покрыта отолитовой мембраной из желатинообразного вещества и содержащей кристаллические включения — отолиты, со-

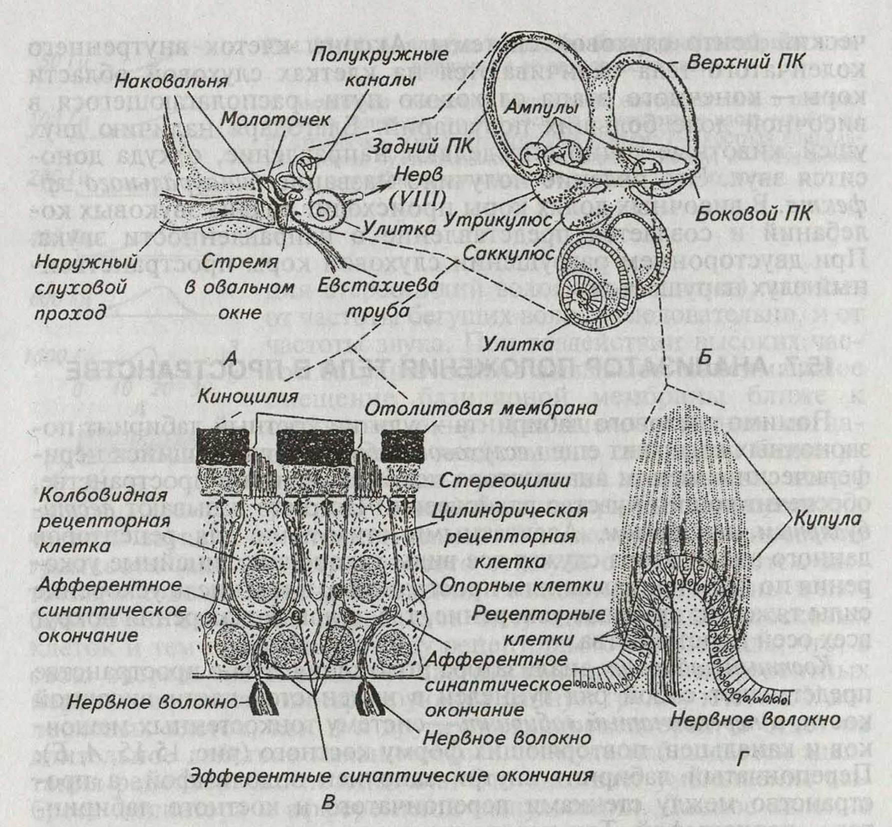


Рис. 15.15. Структурная организация вестибулярного аппарата:

А — схема уха; *Б* — полукружные каналы (ПК) с улиткой; *В* — фрагмент рецепторной области утрикулюс; *Г* — криста полукружного канала

стоящие из карбоната кальция. Плотность отолитов выше примерно в 3 раза, чем эндолимфы, окружающей макулу, у которой плотность, как у воды. При нормальном положении головы животного отолиты в утрикулюсе лежат на волосковых клетках сверху, а отолиты в саккулюсе сбоку.

Волосковые рецепторные клетки неслухового лабиринта несколько отличаются от таковых слухового лабиринта (см. рис. 15.15, *Б*). На апикальной части кроме стереоцилий располагаются волоски другого типа — *киноцилии*, обычно один на клетку. Как правило, длина киноцилии, как у самых высоких стереоцилий, но диаметр несколько больше. Внутреннее строение киноцилии сложнее, чем стереоцилии: 9 пар фибрилл окружают равномерно одну центральную пару фибрилл. Эта пара фибрилл оканчивается в поверхностной

области, а периферические проникают внутрь клетки и связаны с так называемым базальным тельцем. Волосковые клетки кроме цилиндрической формы бывают колбообразной (см. рис. 15.15, *В*): в них одно чашеобразное афферентное синаптическое окончание занимает бóльшую часть клетки. Цилиндрические рецепторные клетки могут на своей поверхности иметь несколько более мелких синаптических окончаний афферентных нервных волокон. Эфферентные нервные волокна также образуют на поверхности рецепторных клеток синапсы. Вместе с тем у колбовидных клеток эфферентные синапсы находятся на афферентных волокнах (см. рис. 15.15, *В*). В верхней части волосковые рецепторные клетки и опорные клетки образуют между собой плотные контакты.

Различная плотность отолитовой мембраны и эндолимфы позволяет рецепторной системе для восприятия линейных ускорений использовать принцип движения более плотных частиц внутри менее плотной жидкой системы. При увеличении или уменьшении скорости движения (положительное или отрицательное ускорение) на отдельные компоненты системы будут действовать силы, пропорциональные массе этих компонент. Следовательно, при ускорении тела животного наиболее смещается отолитовая мембрана, которая движется вдоль волосковых клеток, находящихся в макуле, и оказывает на волоски «режущее» воздействие, отклоняя их в ту или иную сторону.

Волосковые клетки в макуле располагаются с различной ориентацией относительно киноцилий. Одни рецепторные клетки расположены киноцилиями к периферии макулы, другие же киноцилиями внутрь. В покое волосковые клетки макулы, так же как и волосковые клетки кортиевого органа, обладают спонтанной импульсной активностью. Отклонение стереоцилий в сторону киноцилий вызывает усиление частоты афферентных потенциалов действия, а смещение волосков в противоположную сторону уменьшает частоту афферентных потенциалов действия. Соответствующим образом меняется и полярность рецепторного потенциала. В первом случае генерировался деполяризационный рецепторный потенциал. Зависимость между величиной рецепторного потенциала и амплитудой смещения носила логарифмический характер. В другом — происходила гиперполяризация мембраны рецепторной клетки. Зависимость между амплитудой смещения и амплитудой рецепторного потенциала также приближалась к логарифмической, но достижение максимального значения рецепторного потенциала отмечалось при меньших значениях смещения волосков. Таким образом, движение отолитовой мембраны в одну сторону возбуждает часть ориентированных волосковых клеток макулы. Перемещение отолитовой мембраны в противоположную сторону стимулирует другую часть клеток и одновременно тормозит генерацию афферентных потенциалов действия в предыдущей группе волосковых клеток. Кроме ускорений при прямолинейном движении

животного волосковые клетки возбуждались при наклоне тела или головы. Во всех случаях движение отолитовой мембраны было тангенциальным относительно волосковых клеток макулы.

Адекватным стимулом для рецепторных клеток крист полукружных каналов является круговое ускорение. Полукружные каналы, расположенные в трех различных плоскостях, стимулируются любыми движениями головы. При ускорении или замедлении вращательного движения перемещение эндолимфы в каналах отстает от этого движения. Толчок в обратную сторону, созданный инерцией эндолимфы, давит на купулу, смещая ее и соответственно отклоняя волоски рецепторных клеток. При продолжительном вращении скорости движения эндолимфы и стенок канала выравниваются и стимуляция волосковых клеток прекращается, поскольку купула не движется относительно волосков. При резкой остановке эндолимфа в силу инерции продолжает еще некоторое время движение и купула отклоняется в противоположном направлении. Изучение организации волосковых клеток в кристах ампулярных каналов показало,что киноцилии волосковых клеток полукружных каналов всегда ориентированы определенным образом: в горизонтальном канале они расположены в сторону утрикулюса, а в вертикальных каналах — в противоположную. Учитывая свойства волосковых клеток, нетрудно объяснить, почему при вращении животного в одном направлении регистрируется повышенная частота афферентных потенциалов действия от нервных волокон, иннервирующих волосковые клетки одной кристы, а в нервных волокнах других крист изменения частоты потенциалов действия менее выражены.

Афферентные синапсы на волосковых рецепторных клетках неслухового лабиринта образуют нервные волокна первичных биполярных нейронов, составляющих в совокупности *ганглий Скарпа*. Афферентные волокна миелинизированы и имеют диаметр 9...14 мкм, что указывает на высокие скорости проведения, необходимые для органа, осуществляющего весьма быстрое автоматическое выравнивание положения тела животного в пространстве. Центральные волокна этих нейронов входят в продолговатый мозг и вступают в контакт с нейронами вестибулярных ядер. Здесь осуществляется первичная обработка поступившей информации о движении, положении тела и головы в пространстве. Из вестибулярных ядер нервные волокна направляются в ЦНС, а также на периферию: к мышцам шеи, туловища и конечностей и, кроме того, к ядрам нервов глазных мышц, т. е. образуют пути вестибулярных рефлексов на глаза. При движении к коре нервные пути перекрещиваются на уровне трапециевидного тела и направляются к вентробазальному комплексу таламуса, откуда афферентные пути ведут к передним участкам супрасильевой и эктосильевой извилин височной части коры обоих полушарий.

Анализатор положения тела в пространстве функционирует в тесном взаимодействии с другими анализаторами. Большой экспериментальный материал свидетельствует, что осуществление полноценной ориентации животного в пространстве возможно благодаря интеграции афферентных сигналов, поступающих от лабиринта, глаз, рецепторов мышц и тактильных рецепторов кожи. При двустороннем разрушении неслухового лабиринта у животных вначале развиваются глубокие двигательные расстройства, которые через некоторое время могут компенсироваться за счет других анализаторов и нервных центров.

15.8. ЗРИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗАТОР

Адекватным раздражителем для зрительного анализатора животных служит электромагнитное излучение в диапазоне волн 380...760 нм. Электромагнитное излучение носит прерывистый — квантовый характер. Кванты электромагнитного излучения получили названия *фотонов*. Зрительный анализатор играет важнейшую роль в жизни большинства живых организмов. При помощи зрения животные ориентируются в окружающем мире, воспринимают форму и цвет предметов, расстояние до них и перемещение предметов в пространстве.

Вспомогательным аппаратом для *фоторецепторов* у млекопитающих является специализированный орган — глаз. У животных глаза расположены в углублении костей черепа и имеют шаровидную форму (рис. 15.16, *А*). Световое излучение — фотоны, прежде чем воздействовать на фоторецепторы, проходят через систему прозрачных сред глаза. Первая оболочка на пути фотонов — это *роговица*. Она является частью белковой наружной оболочки глаза — *склеры*. По форме роговица напоминает слегка выпуклое часовое стекло. Она лишена кровеносных сосудов и прозрачна. За роговицей находится передняя камера глаза, заполненная жидкостью. К внутренней части склеры прилегает вторая оболочка — *сосудистая*, пронизанная большим количеством тонких кровеносных сосудов. Сосудистая оболочка в передней части переходит в *радужную*, содержащую пигмент, придающий цвет глазу. У различных видов животных цвет глаз варьирует от темно-коричневого до желтого. У пегих животных глаза часто бывают разного цвета. Лишь у альбиносов, в организме которых пигмент отсутствует, радужная оболочка не окрашена, сквозь нее просвечивают кровеносные сосуды, поэтому зрачок кажется красным. Основная функция радужной оболочки — это регуляция светового потока, проникающего в глаз.

В середине радужной оболочки находится отверстие — *зрачок*, сквозь который свет проникает внутрь глаза. Диаметр зрачка в зависимости от освещенности регулируется двумя видами мышц:

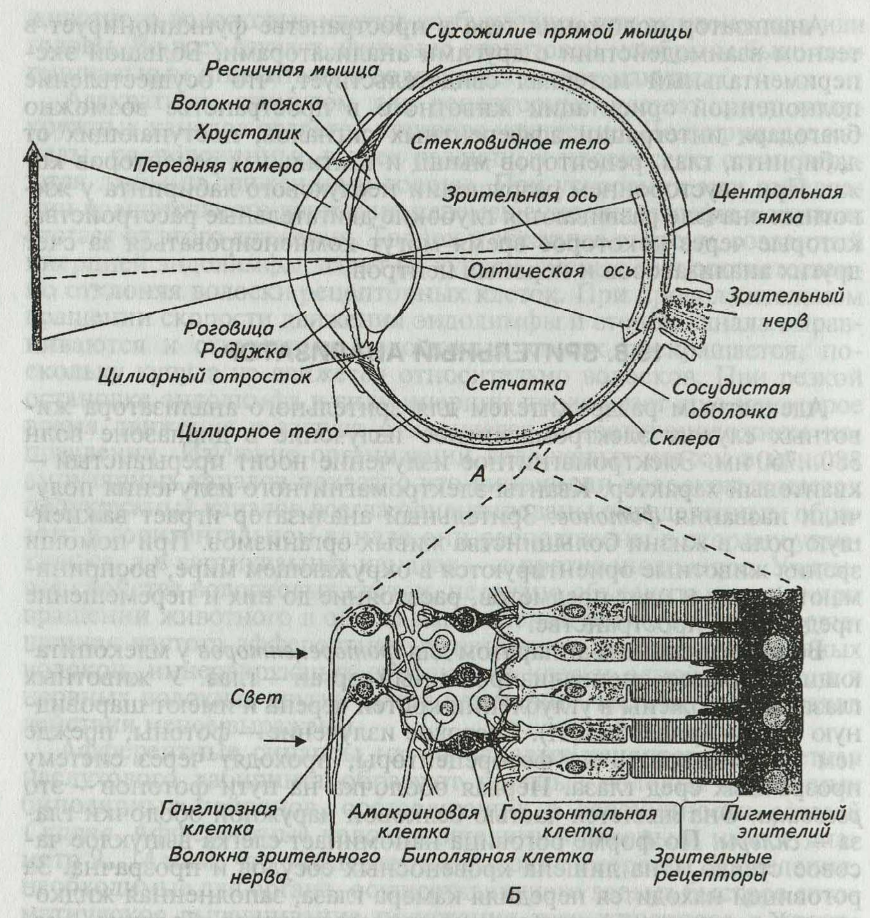


Рис. 15.16. Схема строения глаза (*А*) млекопитающих и участка сетчатки (*Б*)

кольцевыми и радиальными. Проходя через зрачок, свет попадает в *хрусталик* — прозрачное тело в виде двояковыпуклой линзы. Передняя поверхность хрусталика более плоская, чем задняя. Хрусталик заключен в капсулу и подвешен на радиально расположенных волокнах пояска. Эти соединительнотканные волокна, начинающиеся у наружного края так называемого *цилиарного тела* (см. рис. 15.16, *А*), прикрепляются к внешнему ободку (экватору) хрусталика, обеспечивая его радиальное растяжение. Пройдя через хрусталик, световой луч попадает в *стекловидное тело*, заполняющее глазное яблоко: оно прозрачное и образовано тончайшими волокнами, между которыми находится жидкость. К стекло-

видному телу прилегает *сетчатая оболочка* глаза, в которой находятся фоторецепторы.

Отраженный от какого-либо предмета свет должен без искажений создать четкое уменьшенное изображение предмета на поверхности сетчатого слоя — сетчатки независимо от того, на каком расстоянии он находится от животного. Эту функцию выполняет хрусталик. Процесс фокусировки (достижение четкого изображения) получил название *аккомодации*. Когда радиально ориентированные мышечные волокна цилиарного тела расслаблены, хрусталик несколько уплощен, поскольку его растягивают эластичные волокна пояска. При таком состоянии глаз хорошо видит предметы, находящиеся вдали, но предметы, расположенные на близком расстоянии, кажутся расплывчатыми; таково состояние глаза в покое.

Аккомодация при рассматривании близких предметов осуществляется с помощью сокращения радиально направленных волокон гладких мышц цилиарного тела. Начальные участки поясковых волокон, примыкающих к наружному краю цилиарного тела, приближаются к хрусталику, что уменьшает их растягивающее действие на хрусталик. Он становится более выпуклым, и его фокусное расстояние уменьшается. Происходит настройка глаза на восприятие близко расположенных предметов.

Способность к аккомодации зависит от функционального состояния организма: при утомлении острота зрения снижается. Кроме того, острота зрения уменьшается с возрастом. У старых животных хрусталик теряет свою эластичность, его кривизна при ослаблении поясковых волокон почти не изменяется и в результате развивается *дальнозоркость*. Удаленные предметы при этом видятся животным достаточно хорошо, а находящиеся вблизи — в меньшей степени. Анализ этого явления показывает, что световые лучи (изображение предмета) после преломления располагаются не на сетчатке, а позади нее и поэтому изображение размыто. При обратном явлении — *близорукости* лучи света сходятся раньше, чем достигают сетчатки. Близорукостью и дальнозоркостью страдают довольно часто лошади, а близорукость чаще бывает у овцы.

15.8.1. СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ СЕТЧАТКИ

Сетчатка у млекопитающих животных состоит из нескольких слоев клеток различного типа. Прежде чем достигнуть фоторецепторных клеток, световые лучи должны пройти через все слои этих клеток (см. рис. 15.16, *Б*). Фоторецепторные клетки — это сильно видоизмененные волосковые клетки. Сома клетки — внутренний сегмент содержит ядро и большое количество мелких митохондрий (рис. 15.17, *А*); в базальной части имеется афферентное синаптическое окончание, а от верхнего конца отходит рудиментарная реснич-

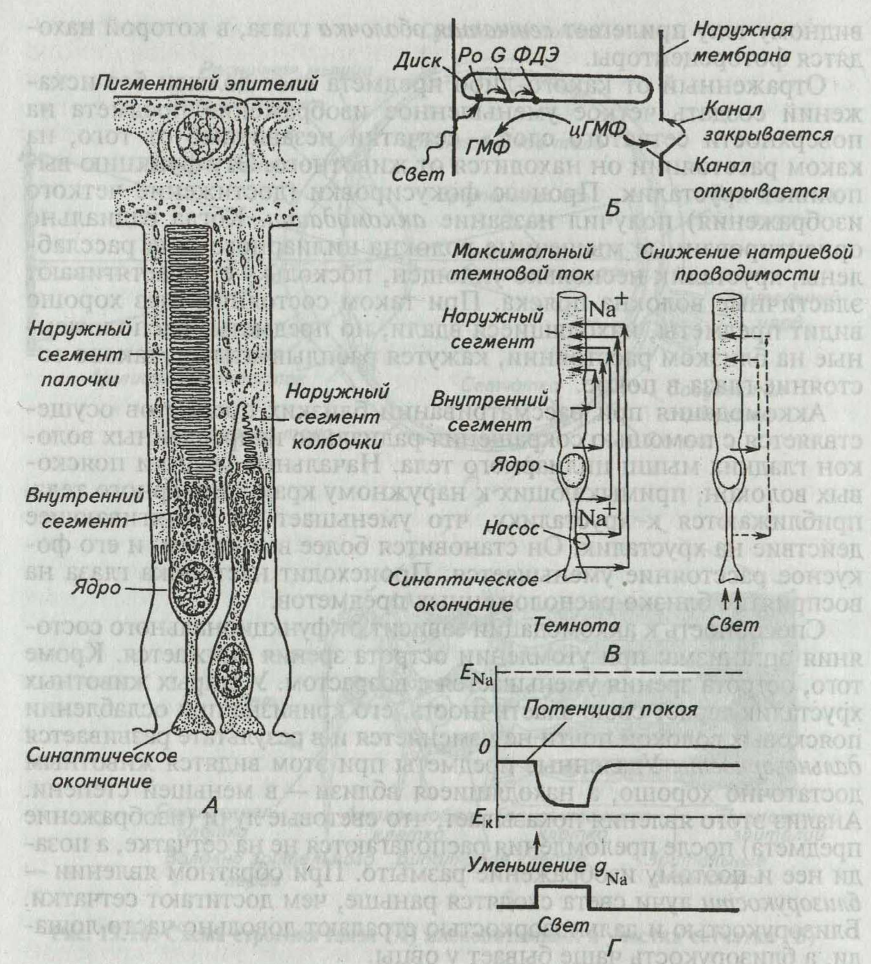


Рис. 15.17. Морфофункциональная организация фоторецепторов позвоночных животных:

А. Палочка и колбочка сетчатки. *Б*. Схема передачи фотовозбуждения к ионным каналам наружной мембраны рецептора: P_o — фотопигмент родопсин; *G* — белок; ФДЭ — фосфодиэстераза; ГМФ — гуанозинмонофосфат; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат. *В*. Изменение ионного тока через мембрану фоторецептора при освещении. *Г*. Изменение мембранного потенциала (потенциала покоя) фоторецептора при освещении: E_{Na} — равновесный потенциал для ионов натрия; E_K — равновесный потенциал для ионов калия. По *оси ординат* — время

ка, внутри которой, как и в киноцилии, по кругу располагаются 9 пар фибрилл. Ресничка в одних случаях образует расширение — наружный сегмент в виде цилиндра, в других — в виде колбы. Соответственно первый тип фоторецептора получил название *палочки*, а второй — *колбочки*. У колбочек мембрана образует дис-

кообразные, накладывающиеся друг на друга выпячивания, уменьшающиеся в диаметре в направлении к верхнему концу; внутренняя полость каждого диска сообщается с внутренней средой колбочки. У палочек мембраны дисков полностью замкнуты и внутреннее пространство диска изолировано от внутренней среды наружного сегмента палочки. Диски собраны стопкой и заключены в футляр из поверхностной мембраны наружного сегмента.

В мембраны дисков обоих типов фоторецепторов встроен интегральный фоторецепторный белок — *фотопигмент*, концентрация которого весьма значительна . Например, у коров на долю фотопигмента приходится около 80 % общего количества белков мембраны. Все это указывает на то, что процессы фотохимического преобразования энергии светового стимула происходят именно в дисках. Большое количество дисков увеличивает светочувствительную поверхность фоторецептора. Зрительные диски образуются на протяжении всей жизни животного. Они постепенно в течение нескольких недель перемещаются по наружному сегменту с последующим отделением от него, поглощением и разрушением клетками пигментного эпителия. Пигментный эпителий выполняет еще ряд важных функций: препятствует отражению и рассеиванию световых лучей, способствует более четкому зрительному восприятию. Наружные сегменты фоторецепторов окружены отростками пигментного эпителия. При сильном освещении частицы пигмента перемещаются из эпителиальных клеток и экранируют наружные сегменты от яркого света.

При регистрации электрической реакции фоторецепторов на световой стимул было обнаружено, что палочки и колбочки генерируют только гиперполяризационные рецепторные потенциалы (см. рис. 15.17, *Г*). Измерение проводимости до освещения и во время действия светового стимула показало, что в темноте мембрана наружного сегмента примерно в одинаковой мере проницаема для ионов натрия и калия. Поэтому (см. гл. 2) согласно уравнению Голдмана величина покоя фоторецепторных клеток находится приблизительно между равновесным потенциалом для ионов калия и натрия. Ионы натрия входят в наружный сегмент по своему градиенту через каналы, которые в темноте открыты.

Важно отметить, что при генерации темнового тока ионы натрия не накапливаются во внутриклеточном пространстве благодаря интенсивному функционированию Na^+ — K^+-ионного насоса. Не случайно в фоторецепторах сосредоточено во внутреннем сегменте большое количество митохондрий. При освещении натриевые каналы закрываются, что приводит к уменьшению темнового тока и к сдвигу мембранного потенциала в сторону равновесного калиевого потенциала, т. е. к гиперполяризации мембраны. После окончания действия светового стимула мембранный потен-

циал вновь сдвигается в положительном направлении и занимает уровень между равновесными калиевым и натриевым потенциалами. Изменения мембранного потенциала передаются путем простого кабельного распространения тока на базальную часть внутреннего сегмента клетки, где модулируют процесс высвобождения нейромедиатора из пресинаптического участка клетки.

Разберем механизм передачи возбуждения от фоторецепторного белка к ионным каналам. Согласно электрофизиологическим, биохимическим и биофизическим исследованиям фотоактивируемый белок и ионные каналы в фоторецепторах пространственно разнесены: внутриклеточным посредником выступают молекулы циклического гуанозин-3′, 5′-монофосфата (цГМФ). В темноте цГМФ «удерживает» ионные натриевые каналы в открытом состоянии. Поглощение света фотопигментом (родопсином) вызывает активацию G-белка. Активированный G-белок, в свою очередь, активирует фермент фосфодиэстеразу, которая гидролизует цГМФ, превращая его в обычный ГМФ. Снижение концентрации цГМФ приводит к закрытию натриевых каналов и темновой ток уменьшается. После светового стимула в темноте под действием другого фермента — гуанилатциклазы происходит восстановление концентрации цГМФ. Повышение уровня цГМФ ведет к открытию натриевых каналов и восстановлению темнового тока до первоначального уровня. То, что цГМФ является вторичным посредником в фотоэлектрических процессах, позволяет объяснить чрезвычайно высокую чувствительность фоторецепторов. Так, поглощение рецепторной клеткой нескольких фотонов, энергия которых ничтожна, вызывает заметную электрическую реакцию фоторецепторной клетки, превышающей в десятки тысяч раз первоначальную энергию фотостимула. Примерная, в определенной степени заниженная оценка показывает, что фотовозбуждение одной молекулы фотопигмента активирует 10 молекул G-белка. Далее одна молекула G-белка активирует 10 молекул фосфодиэстеразы, которая, в свою очередь, гидролизует 10 молекул цГМФ. Таким образом активация 1 молекулы фотобелка уменьшает содержание цГМФ на 1000 молекул, т. е. происходит усиление реакции в 1000 раз.

Большие успехи достигнуты в изучении структуры и фотохимических превращений фотопигментов в фоторецепторных клетках при нанесении светового стимула. Предположение о том, что для процесса фоторецепции нужен какой-то пигмент, было выдвинуто в конце XVIII в. Д. Дрейпером. Вскоре после этого В. Кюне выделил чувствительное к свету вещество — *родопсин*, которое обусловливает пурпурный цвет сетчатки. Им же было показано, что после обесцвечивания пигмента на свету (пурпурный цвет бледнеет) его цвет восстанавливается через некоторое время в темноте при условии сохранения контакта между рецепторными клетками и пигментным эпителием. Родопсин содержится в палочках всех млекопитающих. Плотность молекул родопсина в

фоторецепторной мембране весьма велика — $5 \cdot 10^{12}$ молекул на 1 $см^2$ мембраны. Родопсин лучше всего поглощает свет с длиной волны около 500 нм (сине-зеленая область). В дальнейшем были определены другие пигменты.

Все изученные фотопигменты состоят из двух главных компонентов: белка опсина и простетической группы, которая в одних случаях представлена ретиналем (альдегидная форма витамина A_1), в других — 3-гидроретиналем (альдегидная форма витамина A_2). Действие света на родопсин (а также на другие зрительные пигменты) можно представить в виде следующей общей схемы:

$$\text{Родопсин} \underset{\text{Темнота}}{\overset{\text{Свет}}{\rightleftarrows}} \text{Ретиналь + Опсин}$$

$$\downarrow\uparrow$$

$$\text{Ретинол}$$

В темноте опсин и ретиналь тесно связаны друг с другом. Как предполагают, ретиналь точно «входит» как ключ в замок в определенный участок молекулы опсина. Поглощение светового кванта вызывает цепь конформационных превращений и в ретинале, и в опсине. Родопсин, в котором ретиналь находится в форме изогнутой молекулы — в *цис*-форме, превращается в люмиродопсин — неустойчивое соединение с ретиналем в *транс*-форме, с выпрямленной боковой цепью. Необходимо отметить, что *цис-транс*-изомеризация является единственным эффектом, вызываемым светом в зрительном пигменте.

Все последующие реакции происходят спонтанно с выделением энергии при физиологических температурах (т. е. при обычной температуре тела животного). Люмиродопсин превращается в метародопсин. Измененная форма опсина, очевидно, вызывает активацию G-белка, запускающего ферментативный каскад реакций, в результате чего происходит гидролиз цГМФ и закрытие натриевых каналов. Метародопсин спонтанно гидролизуется до ретиналя и опсина. *Транс*-форма ретиналя переходит в ретинол (витамин A_1), т. е. вновь идет процесс изомеризации — превращение в *цис*-форму. После этого *цис*-ретиналь с белком опсином в темноте формируют родопсин, который вновь участвует в фотокинетическом процессе.

При очень ярком свете происходит интенсивное обесцвечивание родопсина. Для достижения исходного уровня родопсина требуется некоторое время, и чувствительность фоторецепторов в этот период снижена. Если в это время животное или человека поместить в темное помещение, то окружающие предметы мало различимы. Однако по мере восстановления уровня родопсина чувстви-

тельность фоторецепторов к свету возрастает и глаза начинают различать окружающую обстановку. Этот процесс приспособления называют *темновой адаптацией.* В норме содержание ретиналя в фоторецепторах в результате фотохимических процессов восполняется из витамина A_1 (ретинола), запасенного в клетках пигментного эпителия, в которые он поступает из крови. Недостаток витамина A_1 в пище приводит к замедлению образования ретиналя и соответственно родопсина. Это сопровождается заметным снижением чувствительности глаза к свету. Глаз теряет способность к темновой адаптации, развивается так называемая «куриная слепота».

15.8.2. ЦВЕТОВОЕ ЗРЕНИЕ

Основы теории цветового зрения были заложены художниками эпохи Возрождения. Они хорошо знали, что можно воспроизвести любой цвет, комбинируя три основные краски: красную, желтую и синюю. На основании этих данных М. В. Ломоносов предположил, что в глазу имеются структуры, обеспечивающие цветное восприятие путем комбинации трех цветов. Им впервые в 1751 г. была выдвинута идея о «трех материях дна ока». Подобная идея была высказана спустя 50 лет Т. Юнгом, который предположил, что рецепторы глаза избирательно воспринимают три основных цвета: красный, желтый и синий. Кроме того, рецепторы каждого типа в меньшей мере могут возбуждаться и другими цветами. Например, «красные» и «желтые» рецепторы наряду с тем, что будут давать максимальную реакцию на соответствующие основные цвета, будут реагировать и на оранжевый. Таким образом, согласно Т. Юнгу, ощущение «оранжевого цвета» возникает в результате одновременного возбуждения «красных» и «желтых» рецепторов. Трихроматические теории Ломоносова — Юнга подтвердили в XIX—XX вв. многочисленные психофизические эксперименты Максвела, Гельмгольца и Рэштона.

Однако объективные доказательства о существовании в сетчатке глаза трех типов цветных рецепторов были получены впервые в 60-х годах XX в. У. Марксом и Э. МакНиколом. Изучая спектры поглощения одиночных колбочек из сетчатки золотой рыбки, они обнаружили три типа колбочек, которые различались по спектральным пикам поглощения световых волн и соответствовали трем зрительным пигментам. Подобного типа исследования, проведенные на сетчатке млекопитающих, дали сходные результаты.

В соответствии с фотохимическими законами свет, состоящий из волн разной длины, стимулирует фотохимические реакции пропорционально поглощению световых волн каждой длины (каждого цвета). В том случае, если фотон не поглощается, то никакого

влияния на молекулу пигмента он не оказывает. Поглощенный же фотон передает часть своей энергии молекуле пигмента и вызывает цепь реакций, в результате которых клетка генерирует рецепторный потенциал (см. рис. 15.17, *Б*). Таким образом, волны разной длины (разного цвета) будут возбуждать фоторецепторную клетку пропорционально тому, насколько эффективно пигмент данной клетки поглощает эти волны, т. е. в соответствии с ее спектром поглощения света.

Цветовое зрение было выявлено у представителей всех классов позвоночных. Вместе с тем к настоящему времени экспериментальные данные не позволяют сделать окончательные выводы о вкладе палочек и колбочек в восприятие цвета. Как правило, цветовое зрение связано с присутствием в сетчатке колбочек, однако в ряде случаев были обнаружены и «цветные» типы палочек. Морфологические отличия между тремя видами колбочек не выяснены. Поскольку структура и свойства ретиналя остаются во всех фоторецепторах неизменными, можно считать, что цветочувствительность разных фотопигментов связана с изменениями структуры опсина. Родопсины человека имеют максимумы чувствительности в синей, зеленой и желтой частях спектра. Спектральные характеристики глаз животных и человека отличаются. Так, лошади, овцы и свиньи различают лишь красные и зеленые цвета. Цветовое ощущение, возникающее в ЦНС у человека и животных, очевидно, определяется соотношением между электрическими сигналами на выходе колбочек того или иного типа.

15.8.3. ПЕРЕРАБОТКА ЗРИТЕЛЬНЫХ СИГНАЛОВ В СЕТЧАТКЕ

Сетчатка у млекопитающих состоит из фоторецепторов и нескольких высокоупорядоченных слоев нейронов (см. рис. 15.16, *Б*). В связи с этим иногда сетчатку определяют как часть мозга, вынесенного на периферию. Напомним, что в палочках и колбочках при освещении возникают гиперполяризационные сдвиги мембранного потенциала. Потенциалы действия фоторецепторы не генерируют. Поскольку в темноте мембрана фоторецепторов деполяризована, в синаптической области их внутреннего сегмента выделяется медиатор. Освещение вызывает гиперполяризацию мембраны, и выход медиатора тормозится. Регистрация сигналов в горизонтальных клетках, которые непосредственно образуют синаптические окончания с внутренними сегментами фоторецепторов, показывает, что эти клетки также на освещение сетчатки генерируют градуальные гиперполяризационные ответы. Потенциалы действия в этих клетках не возникают. Потенциалы действия не генерируют и биполярные клетки, также образующие синапти-

ческие контакты с палочками и колбочками. Однако мембранный потенциал у них может смещаться как в сторону гиперполяризации, так и в сторону деполяризации. Сдвиги мембранного потенциала у ганглиозных клеток, контактирующих через синапсы с биполярными клетками, определяются изменениями мембранного потенциала биполярных нейронов. Надо отметить, что ганглиозные клетки могут генерировать потенциалы действия и в покое, так как обладают спонтанной активностью.

При задней стенке глаза находится бледноокрашенный участок, от которого расходятся кровеносные сосуды, названный *слепым пятном*, так как в нем нет фоторецепторных клеток. Со всей сетчатки к слепому пятну сходятся аксоны ганглиозных клеток, образующих *зрительный нерв*. У млекопитающих зрительные нервы делают частичный перекрест на вентральной поверхности головного мозга так, что бóльшая часть нервных волокон от правого глаза идет к левому полушарию, а от левого — к правому.

Амакриновые клетки синаптически контактируют с биполярами и ганглиозными клетками. Эти нейроны дают кратковременные ответы на изменение мембранного потенциала биполяров в ту или иную сторону. Как правило, биполяры соединяют с ганглиозной клеткой несколько фоторецепторов (см. рис. 15.16, *Б*), однако они могут также соединять и один рецептор с несколькими ганглиозными клетками. Вместе с тем в сетчатке имеется участок, получивший название *центральной ямки*, где преобладают прямые связи от одной колбочки к одной биполярной клетке и от одного биполяра к ганглиозной клетке. Это область наибольшей остроты зрения. За ее пределами ганглиозные клетки получают входные сигналы от многих фоторецепторов (главным образом от палочек), что обусловливает бóльшую чувствительность глаза к слабому свету, но меньшую остроту зрения.

В темноте все ганглиозные клетки генерируют спонтанные потенциалы действия. В зависимости от того, какие фоторецепторы освещаются, ганглиозная клетка реагирует повышением частоты потенциалов действия на включение светового стимула (светового пятна) — on-ответ или повышением частоты на выключение стимула — off-ответ. Область сетчатки, освещение которой вызывает реакцию ганглиозных клеток, называется *рецептивным полем*. Размеры рецептивного поля одной ганглиозной клетки могут варьировать (от нескольких рецепторов в области центральной ямки до нескольких тысяч фоторецепторов на периферии сетчатки).

По реакции на свет можно выделить два типа ганглиозных клеток. Клетки первого типа повышают частоту потенциалов действия при освещении центральной части рецептивного поля (рецептивное поле с on-центром). Освещение кольцевой зоны вокруг центрального участка поля подавляет электрический раз-

ряд клетки. Такое кольцо получило название *кольцевой периферии* рецептивного поля. Клетки второго типа снижают частоту потенциалов действия при освещении центральной зоны рецептивного поля и увеличивают частоту импульсации при освещении периферии поля (рецептивное поле с off-центром). Неоднозначность реакции центра и периферии рецептивного поля ганглиозной клетки в сетчатке лежит в основе так называемого феномена *латерального торможения*. За счет этого механизма достигается усиление контраста изображения. Через горизонтальные связи в сетчатке происходит торможение более освещенными рецепторами реакции на свет менее освещенных рецепторов. В результате восприятие границы между участками, имеющими разную освещенность, становится более четким.

Латеральные взаимодействия в сетчатке в значительной части опосредуются горизонтальными клетками (см. рис. 15.16, *Б*), боковые отростки которых образуют между собой электротонические связи. Помимо этого горизонтальные клетки образуют синапсы на биполярах и получают входные сигналы от рецепторных клеток. Таким образом, каждый биполяр получает входные сигналы из удаленных от него рецепторных клеток через латеральную сеть горизонтальных клеток, причем интенсивность этих сигналов падает с расстоянием вследствие потерь при электротоническом распространении градуальных потенциалов. Наличие двух типов рецептивных полей ганглиозных клеток в сетчатке определяется типом биполярных клеток — on-биполяров и off-биполяров, дающих противоположные ответы на синаптические сигналы как от фоторецепторов, так и от горизонтальных клеток. Электрофизиологические исследования сетчатки дали очень ценные сведения для понимания структурной организации других отделов ЦНС. В частности, при близком расстоянии между клетками информация между ними может передаваться с помощью электротонических градуальных потенциалов без генерации потенциалов действия. При этом информация с помощью электротонических сигналов передается более точно. Кроме того, возбуждение не обязательно обозначает деполяризацию клетки. Как мы видели, в клетках сетчатки обычной реакцией, модулирующей синаптическую передачу, является *гиперполяризация*.

Волокна зрительного нерва идут к ядрам наружного коленчатого тела таламуса, где образуют синаптические связи с афферентными нейронами 4-го порядка, аксоны которых идут к нейронам 5-го порядка 17-го поля зрительной коры в затылочной доле больших полушарий мозга. Рецептивные поля клеток 4-го порядка в коленчатом теле сходны с рецептивными полями ганглиозных клеток, но контраст в импульсной активности между ярко- и слабоосвещенными участками сетчатки здесь проявляется резче. Чрезвычайно интересные данные о функ-

циональной организации зрительной области мозга получили Д. Хьюбел и Т. Визел в 60-е годы XX в.: они выделили два функциональных типа корковых нейронов 17-го поля, получивших название *простых* и *сложных клеток*. Простые клетки, подобно другим корковым нейронам, расположены в ткани коры в виде вертикальных колонок. Их рецептивные поля значительно отличаются от рецептивных полей ганглиозных клеток сетчатки и нейронов коленчатого тела. Границы, разделяющие зоны с on- и off-эффекторами, всегда у них имеют вид прямой линии, а не окружности. Сложные клетки иннервируются простыми клетками и не имеют фиксированных рецептивных полей. Они одинаково отвечают на световые стимулы в пределах сравнительно больших зон сетчатки.

Таким образом, зрительный анализатор организован в основном по принципу конвергенции. Каждая клетка имеет входы от многочисленных клеток с менее сложными рецептивными полями. В свою очередь, другие клетки более высокого уровня могут получать сигналы от большого числа таких сложных клеток и извлекать еще более интегрированную информацию.

15.8.4. ЗАЩИТНЫЙ АППАРАТ ГЛАЗА

У животных глаз снаружи защищен веками, которые рефлекторно закрываются при раздражении роговицы, снабженной множеством свободных нервных окончаний — это в основном болевые рецепторы. У некоторых видов животных (крупный рогатый скот, лошади, свиньи, собаки) существует мигательная перепонка, или третье веко. Для предохранения глазного яблока от высыхания железы, расположенные по краям век, секретируют глазную смазку. Кроме того, в углу глаза имеется слезная железа, выделяющая слезы, которые также увлажняют глаз и удаляют с его поверхности мельчайшие твердые частицы. Фермент *лизоцим*, содержащийся в слезах и обладающий бактерицидным действием, предохраняет глаз от попавших на роговицу микроорганизмов. Для прозрачных структур глаза — роговицы, хрусталика и стекловидного тела — питательные вещества поступают из водянистой влаги передней и задних камер глаза, в которые они попадают из кровяного русла глаза, причем стенки кровеносных сосудов весьма избирательно пропускают одни вещества и задерживают другие. Например, уровень аскорбиновой кислоты в водянистой влаге в несколько раз выше, чем в крови, а белок вообще отсутствует, т. е. имеется *глазной*, или *гематоофтальмический барьер*, осуществляющий защитную функцию глаза от вредных для него веществ.

15.9. АНАЛИЗАТОРЫ ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ ОРГАНИЗМА

Регуляцию функций внутренних органов осуществляет автономная нервная система, которую делят на *симпатическую* и *парасимпатическую*. В течение довольно длительного времени считалось, что автономная нервная система главным, или единственным, образом представлена эфферентными путями. Отрицание существования афферентного звена во внутренних органах было основано на ряде фактов. Так, здоровый человек не чувствует работу сердца, легких, желудка, печени и других внутренних органов, а хорошо осознанным чувством является боль, которая возникает в основном при патологических состояниях. Перерезка главных нервов, иннервирующих внутренние органы, например, n. vagus (ваготомия) как у человека, так и у животных не вызывала заметных нарушений в функционировании этих органов. Кроме того, у животных при электрическом раздражении некоторых нервных волокон, подходящих к различным внутренним органам, поднималось артериальное давление и учащалось дыхание, что служит индикатором боли; другие эффекты были незначительны.

Использование объективных методов регистрации электрической активности от нервных волокон, а также морфологических методик, в том числе и электронной микроскопии, при изучении афферентного звена различных внутренних органов животных выявило обратную картину. Оказалось, что внутренние органы имеют достаточно хорошо развитую афферентную иннервацию. От нервных волокон были зарегистрированы афферентные потенциалы действия в ответ на раздражение внутренних органов стимулами различных модальностей. Было также четко продемонстрировано, что основную группу волокон в симпатических и парасимпатических стволах составляют афферентные нервные волокна. Например, в блуждающем нерве их более 80 %. Многочисленные опыты продемонстрировали, что афферентные сигналы с внутренних органов участвуют в формировании нервных, нервногуморальных и поведенческих реакций человека и животных.

Во внутренних органах животных были обнаружены рецепторы различных модальностей: механорецепторы, терморецепторы, хеморецепторы и болевые рецепторы. Отметим, что для обозначения афферентных рецепторов анализатора внутренней среды используются такие названия, как интерорецепторы, или висцеральные рецепторы (intero и viscera обозначают внутренний).

15.9.1. ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ МЕХАНОРЕЦЕПТОРЫ

Самую большую группу интерорецепторов составляют механорецепторы, поскольку функционирование многих внутренних органов связано с изменением их объема, а также механическим на-

пряжением стенок, образующих полости в этих структурах. В отличие от механорецепторов, участвующих в восприятии механических воздействий окружающей среды, висцеральные механорецепторы образованы только разветвлениями миелинизированных или немиелинизированных нервных волокон: диаметр миелинизированных волокон 2...12 мкм, а немиелинизированных — 0,4...3 мкм. Немиелинизированных нервных волокон больше, чем миелинизированных: клеточные тела их располагаются в различных вегетативных ганглиях и являются униполярными нейронами (см. рис. 2.1). Немиелинизированные рецепторные терминали имеют различную степень ветвления (рис. 15.18, *А*); по своему ходу они образуют разнообразные по форме расширения, в которых часто сосредоточены мелкие митохондрии. Все механорецепторы относятся к типу «свободных нервных окончаний». Исключение составляют тельца Пачини и так называемые псевдоверетена сердечной мышцы.

По функциональным характеристикам висцеральные механорецепторы также делятся на *медленно-* и *быстроадаптирующиеся*. Медленноадаптирующиеся механорецепторы обнаружены в дыхательной и сердечно-сосудистой системах, в мочевом пузыре, почках, в желудочно-кишечном тракте. Пока не зарегистрирован рецепторный потенциал у медленноадаптирующих интерорецепторов, однако их импульсная реакция на ступенчатообразный механический стимул, например, на растяжение стенки желудка или изменение давления в воздухоносных путях легкого, сходна с ответами первичных и вторичных афферентных окончаний мышечных веретен (см. рис. 15.18, *В*). Наибольшая частота афферентных потенциалов действия медленноадаптирующихся интерорецепторов, образованных миелинизированными волокнами, может достигать 100...300 имп/с, а в немиелинизированных всего лишь 10...30 имп/с.

Медленноадаптирующиеся механорецепторы в большинстве случаев локализуются в мышечных слоях стенок внутренних органов и в меньшей мере — в поверхностных оболочках. Как правило, в мышечных слоях рецепторы располагаются последовательно с гладкими мышечными волокнами («в серию») или в некоторых случаях параллельно мышечному слою («в параллель»). Механорецепторы, расположенные «в серию», по аналогии с сухожильными рецепторами Гольджи, передают информацию о напряжении в стенках органа, а также изменениях его объема. Такой тип рецепторов был обнаружен, например, в стенке преджелудков коз и овец. При включении рецепторов «в параллель» механорецепторы реагируют на изменение объема органа. Подобным образом будут реагировать и медленноадаптирующиеся механорецепторы, расположенные в серозном слое. Импульсная активность изменяется в зависимости от механического напряжения в стенке иннервируемого органа или

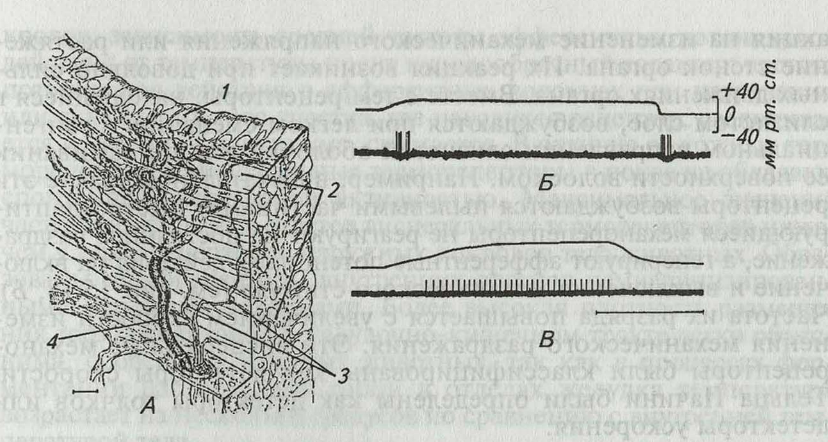


Рис. 15.18. Схематическое изображение сегмента стенки бронха с нервными окончаниями (*А*) и импульсная активность легочных рецепторов растяжения (*Б*, *В*) в ответ на адекватное раздражение:

А. *1* — слой эпителиальных клеток; *2* — слой гладкомышечных волокон; *3* — эфферентное немиелинизированное нервное волокно в слое гладкомышечных волокон по ходу ветвления образует расширения; *4* — афферентное миелинизированное нервное волокно ветвится и образует в слое соединительной ткани под эпителиальным слоем нервные окончания (отмечены стрелками); *калибровка* 10 мкм. *Б*. Реакция быстроадаптирующихся механорецепторов на раздувание трахеи; *верхняя кривая* — отметка механического стимула. *В*. Ответы медленноадаптирующихся рецепторов растяжения при вдувании в легкие 150 мл воздуха; *верхняя кривая* — отметка механического стимула; отметка времени 0,1 с (для *Б*, *В*)

его объема: в желудочках или предсердиях сердца, в стенках кровеносных сосудов, в различных отделах желудка и кишечника, в воздухоносных путях легких, в органах выделительной и половой систем. Частота афферентной импульсации зависит как от скорости изменения механического раздражения, так и от амплитуды раздражения. Эти рецепторы были классифицированы как детекторы амплитуды скорости. Зависимость между амплитудой механического стимула и частотой импульсации носит логарифмический характер.

Быстроадаптирующиеся механорецепторы располагаются главным образом в поверхностных слоях стенок внутренних органов. П е р в а я и х г р у п п а представляет собой, как и медленноадаптирующиеся рецепторы, свободные нервные окончания различной сложности ветвления, образованные миелинизированными и немиелинизированными нервными волокнами, в т о р а я г р у п п а — инкапсулированные рецепторы типа телец Пачини, образованная миелинизированными волокнами. Быстроадаптирующиеся механорецепторы в покое, как правило, не обладают спонтанной импульсной активностью. В связи с особенностью расположения у некоторых рецепторов этого типа отсутствует ре-

акция на изменение механического напряжения или растяжение стенок органа. Их реакция возникает при довольно сильных движениях органа. Вместе с тем рецепторы, находящиеся в слизистом слое, возбуждаются при легком смещении в тангенциальном направлении слизистой оболочки или поглаживании ее поверхности волоском. Например, в дыхательном тракте эти рецепторы возбуждаются пылевыми частицами. Быстроадаптирующиеся механорецепторы не реагируют на постоянное раздражение, а генерируют афферентные потенциалы действия на включение и выключение механического стимула (см. рис. 15.18, *Б*). Частота их разряда повышается с увеличением скорости изменения механического раздражения. Эти висцеральные механорецепторы были классифицированы как детекторы скорости. Тельца Пачини были определены как детекторы толчков или детекторы ускорения.

15.9.2. ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ ТЕРМОРЕЦЕПТОРЫ

При исследовании функциональных характеристик висцеральных механорецепторов было отмечено,что частота их изменяется при вариациях температуры. Однако во внутренних органах, в частности в желудочно-кишечном тракте, в кровеносных сосудах печени, были обнаружены рецепторы, реагирующие на изменение температуры и не возбуждающиеся при механическом раздражении (рис. 15.19). Так же как и у терморецепторов наружных по-

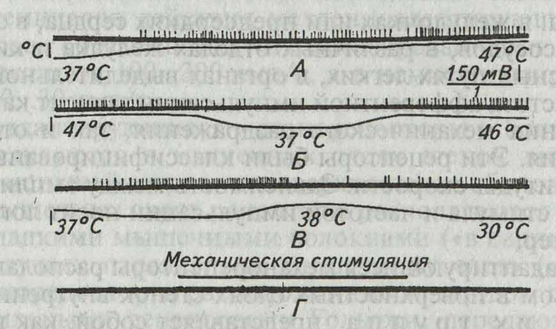


Рис. 15.19. Ответы терморецепторов кишечника на температурные стимулы:

А, *Б*. Реакция тепловых рецепторов на нагревание и охлаждение стенки кишки на 10 °C; *нижняя кривая* — отметка температурного стимула. *В*. Ответы холодовых рецепторов на изменение температуры стенки кишки; *нижняя кривая* — отметка температурного стимула. *Г*. Отсутствие реакции температурных рецепторов на механическое раздражение стенки кишки; *калибровка* по горизонтали 1 с, по вертикали 150 мкВ

кровов, зависимость средней частоты афферентных потенциалов действия от температуры носит куполообразный характер: частота потенциалов действия в афферентных волокнах при нагревании или охлаждении того участка, где находится рецептор, увеличивается и, достигая максимума, снижается. В отличие от кожных терморецепторов висцеральные терморецепторы в покое не обладают спонтанной импульсной активностью. Максимальное значение частоты импульсных ответов висцеральных терморецепторов ниже, чем у терморецепторов наружных покровов тела животных. Образованы терморецепторы внутренних органов немиелинизированными нервными волокнами. Более высокая плотность размещения терморецепторов в желудочно-кишечном тракте легко объяснима, особенно у жвачных животных, так как в процессах ферментации растительной пищи в отделах желудка температура возрастает на несколько градусов по сравнению с внутренней температурой тела.

Сходство висцеральных терморецепторов в их реакции на температуру с кожными терморецепторами указывает, по-видимому, на общность этих механизмов рецепции.

15.9.3. ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ ХЕМОРЕЦЕПТОРЫ

Благодаря электрофизиологическим исследованиям афферентных рецепторов внутренних органов были обнаружены рецепторы, реагирующие на изменение химического состава окружающей их среды. Среди висцеральных хеморецепторов можно выделить следующие рецепторы: изменяющие свою электрическую активность на сдвиг pH среды; реагирующие на изменение концентрации глюкозы — глюкорецепторы; рецепторы некоторых аминокислот; реагирующие на содержание кислорода или диоксида углерода: в крови — это так называемые *каротидные* и *аортальные* тельца и во вдыхаемом воздухе — нейроэпителиальные тельца; сигнализирующие об изменении осмотического давления внутренней среды. За исключением каротидных, аортальных и нейроэпителиальных телец, о структуре и механизмах рецепции в висцеральных хеморецепторах известно сравнительно немного, хотя расположены они в различных участках тела.

Щелочно- и кислоточувствительные рецепторы. Обнаружены в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта животных. Они, по-видимому, являются не просто детекторами pH среды, поскольку их реакция зависит еще и от типа кислоты или щелочи. Кислотные рецепторы увеличивают частоту импульсации с повышением концентрации ионов водорода в среде (т. е. снижением pH), а щелочные рецепторы повышают частоту афферентных потенциалов действия с ростом концентрации OH^--группы.

Глюкорецепторы. Обнаружены в желудочно-кишечном тракте и печени животных. Увеличение концентрации глюкозы вызывает повышение частоты афферентной импульсации в нервных волокнах, образующих эти рецепторы в желудке и тонком кишечнике (рис. 15.20, *А*). Однако известно, что изменение концентрации глюкозы влияет на осмотическое давление раствора, т. е. глюкорецепторы могут быть просто осморецепторами. При повышении осмотичности раствора за счет других веществ, например таких, как хлорид натрия или калия, не обнаружили какой-либо реакции со стороны глюкорецепторов (рис. 15.20, *Б*, *В*). Возбуждение глюкорецепторов адекватными стимулами приводило к быстрому повышению уровня инсулина в крови у животных. Надо отметить, что некоторые глюкорецепторы возбуждают и другие углеводы, причем выражена специфичность реакции различных рецепторов на тип углевода. Реакция глюкорецепторов печени зависит от концентрации глюкозы в крови: при низких концентрациях глюкозы в афферентных волокнах регистрируются потенциалы действия с определенной частотой, а ее повышение вызывает снижение частоты импульсации.

Аминокислотные висцеральные рецепторы. Рецепторные структуры, реагирующие изменением импульсной активности на аминокислоты, были обнаружены в кишечнике плотоядных животных. Эти рецепторы не активировались другими химическими веществами, а также механическим раздражением. Короткий латентный период ответов на глюкозу и аминокислоты позволяет считать, что эти рецепторы также находятся в слизистой оболочке внутренних органов животных.

Осморецепторы. Во внутренних органах были обнаружены рецепторы, реагирующие на изменение осмотического давления окружающей их жидкости. Реакция данных рецепторов не зависела от природы вещества, с помощью которого было вызвано повышение осмотичности раствора.

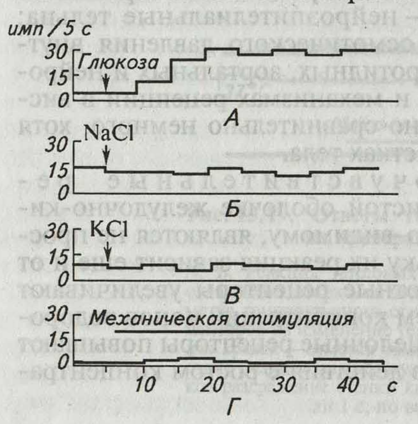


Рис. 15.20. Гистограммы афферентной импульсной активности, иллюстрирующие специфичность глюкорецепторов кишечника:

А. Реакция глюкорецепторов на раствор глюкозы. *Б*, *В*. Реакция на растворы NaCl и KCl (осмотичность как раствора глюкозы); *стрелками* показано начало действия растворов. *Г*. Реакция на сильное растяжение стенки кишки; *горизонтальной линией* отмечено время механического растяжения

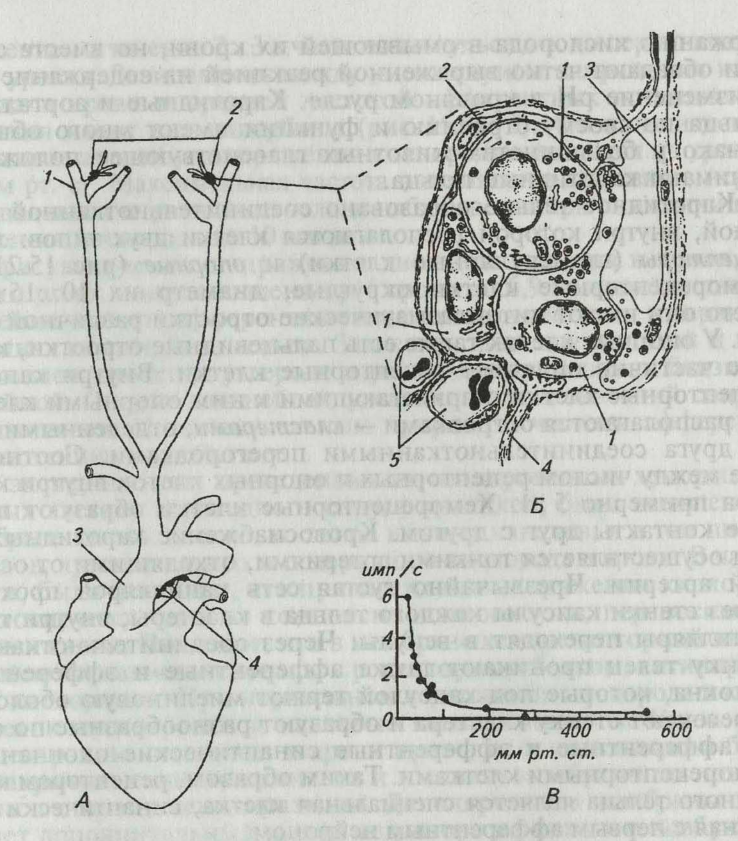


Рис. 15.21. Схема расположения каротидного и аортального телец (*А*), участок каротидного тельца (*Б*) и зависимость частоты афферентных потенциалов действия каротидного тельца от содержания кислорода в крови (*В*):

А. 1 — сонная артерия; *2* — место расположения каротидного тельца; *3* — аорта; *4* — место расположения аортальных телец. *Б. 1* — хеморецепторная клетка; *2* — опорная клетка; *3* — афферентное нервное волокно; *4* — эфферентное нервное волокно; *5* — капилляры. *В.* По оси *ординат* — частота потенциалов действия в афферентном нервном волокне каротидного тельца, по оси *абсцисс* — напряжение кислорода в крови

Каротидные и аортальные тельца. Структура и функция этих хеморецепторов наиболее изучены среди висцеральных рецепторов. Они являются хеморецепторами артериального русла и сосредоточены в двух зонах: при ветвлении общей сонной артерии между наружной и внутренней ее ветвями (*каротидные тельца*) и дуги аорты (*аортальные тельца*) (рис. 15.21, *А*). В основном эти рецепторы чувствительны к со-

держанию кислорода в омывающей их крови, но вместе с тем они обладают четко выраженной реакцией на содержание CO_2 и изменение pH в кровяном русле. Каротидные и аортальные тельца по своему строению и функции имеют много общего, однако у большинства животных главенствующее положение занимают каротидные тельца.

Каротидное тельце образовано соединительнотканной капсулой, внутри которой располагаются клетки двух типов: *хеморецепторы* (гломерулярные клетки) и *опорные* (рис. 15.21, *Б*). Хеморецепторные клетки округлые, диаметр их 10...15 мкм; часто они имеют цитоплазматические отростки различной длины. У опорных клеток также есть пальцевидные отростки, которые частично оплетают рецепторные клетки. Внутри капсулы рецепторные клетки с прилегающими к ним опорными клетками располагаются островками — *кластерами*, отделенными друг от друга соединительнотканными перегородками. Соотношение между числом рецепторных и опорных клеток внутри кластера примерно 5 : 1. Хеморецепторные клетки образуют плотные контакты друг с другом. Кровоснабжение каротидных телец осуществляется тонкими артериями, отходящими от основной артерии. Чрезвычайно густая сеть капилляров проходит через стенки капсулы каждого тельца в кластеры; внутри телец капилляры переходят в венулы. Через соединительнотканную стенку телец проникают также афферентные и эфферентные волокна, которые под капсулой теряют миелиновую оболочку, пересекают стенку кластера и образуют разнообразные по форме афферентные и эфферентные синаптические окончания с хеморецепторными клетками. Таким образом, рецептором каротидного тельца является специальная клетка, синаптически связанная с первым афферентным нейроном.

В афферентных нервных волокнах каротидного тельца при нормальном напряжении кислорода в крови животного (80...90 мм рт. ст.) регистрируется спонтанная импульсная активность. Это указывает на то, что хеморецепторная клетка изначально деполяризована и из ее пресинаптической области происходит выброс медиатора. Микроэлектродные измерения подтвердили данное предположение. В большинстве случаев мембранный потенциал рецепторных клеток сдвинут на 30...40 мВ в сторону деполяризации от равновесного калиевого потенциала, что в основном определяет ее высокую чувствительность к химическому стимулу. При ступенчатообразном уменьшении напряжения кислорода в крови через 1 с начинает увеличиваться частота афферентных потенциалов действия, которая в течение 3 с достигает максимальной величины для данного значения напряжения кислорода в крови. В дальнейшем частота импульсации остается на неизменном уровне, т. е. адаптация у каротидных рецепторов отсутствует. Спад напряжения кислорода до исходного значения сопровождается

снижением в течение 2...3 с частоты импульсации до первоначального уровня. Зависимость между уменьшением напряжения кислорода в крови и средней частотой афферентных потенциалов действия имеет вид гиперболы (рис. 15.21, *В*). Физиологическое пороговое значение напряжения кислорода находится на уровне 75 мм рт. ст. Максимальная частота потенциалов действия в нервных волокнах каротидного тельца наблюдается при снижении напряжения кислорода до 10 мм рт.ст.

При увеличении напряжения диоксида углерода в крови до 100 мм рт. ст. или уменьшении pH крови до 6,9 происходит также усиление частоты афферентных потенциалов действия в нервных волокнах каротидного тельца. Зависимость между частотой и напряжением диоксида углерода и pH в данных пределах близка к линейной. Однако дальнейшее увеличение этих значений сопровождается лишь незначительным приростом частоты афферентных потенциалов действия.

В экспериментах, проведенных на изолированных хеморецепторных клетках каротидного синуса кроликов, было выявлено в мембране клеток несколько типов ионных каналов, и в том числе каналов, чувствительных к содержанию кислорода в крови. В частности, было показано, что при снижении напряжения кислорода блокируется одна из компонент ионного тока, переносимого ионами калия. Полагают, что в мембране хеморецепторной клетки имеются калиевые каналы с рецепторным белком, активируемым кислородом. При нормальном содержании кислорода в крови белок активирован и калиевые каналы открыты. Снижение концентрации кислорода в крови приводит к инактивации белка, закрытию калиевых каналов и к сдвигу мембранного потенциала в сторону деполяризации. Деполяризация мембраны вызывает дополнительный выход медиатора из клетки и возбуждение афферентных синапсов с последующим увеличением частоты потенциалов действия в нервном волокне. Вопрос о механизмах рецепции напряжения диоксида углерода в крови и pH остается менее изученным.

Нервные волокна от каротидных телец формируют так называемый синусный нерв, представляющий собой ветвь языкоглоточного нерва. Тела нервных клеток, образующих волокна каротидных телец, находятся в шейном ганглии. Эффект стимуляции каротидных рецепторов проявляется в увеличении дыхательного объема и удлинении фазы вдоха. Импульсация от каротидных рецепторов вызывает возбуждение нейронов, ответственных за фазу вдоха, и задерживает его выключение.

Н е й р о э п и т е л и а л ь н ы е т е л ь ц а в о з д у х о н о с н ы х п у т е й л е г к и х. Аналогом каротидных и аортальных телец в воздухоносных путях легких являются нейроэпителиальные тельца. Они обнаружены у различных видов дышащих воздухом позвоночных животных — от млекопитающих до амфибий.

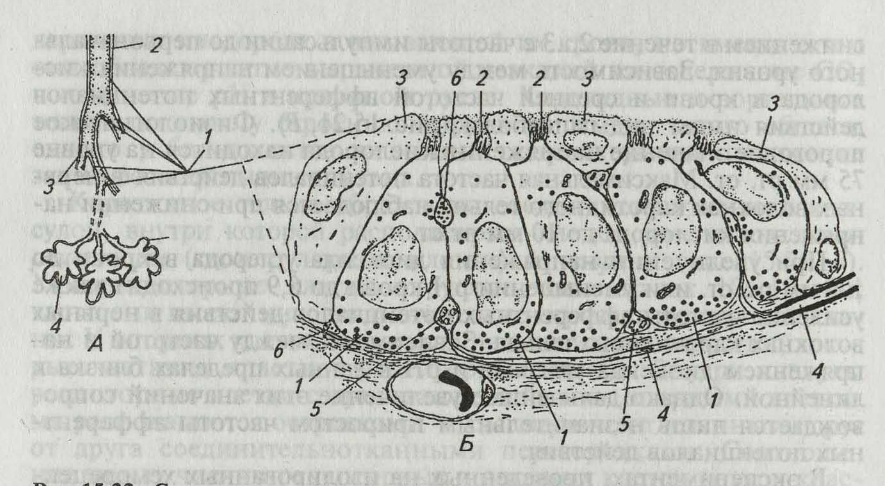


Рис. 15.22. Схема расположения нейроэпителиальных телец (*А*) в воздухоносных путях и строения нейроэпителиального тельца (*Б*):

А. *1* — легкие; *2* — бронхи; *3* — бронхиола; *4* — альвеола. *Б*. *1* — хеморецепторные клетки; *2* — микровиллы; *3* — Клара-клетки; *4* — нервное волокно; *5* — афферентное нервное окончание; *6* — эфферентное нервное окончание

Нейроэпителиальные тельца детектируют содержание кислорода в полостях бронхов и бронхиолей и располагаются в эпителиальной выстилке слизистой оболочки их стенок (рис. 15.22, *А*).

Нейроэпителиальное тельце (см. рис. 15.22, *Б*) образовано группой плотно прилегающих друг к другу хеморецепторных клеток с явно выраженной поляризацией. На апикальном конце клеток расположены реснички — *микровиллы*. Как правило, верхняя часть клеток нейроэпителиальных телец у различных животных покрыта слоем уплощенных Клара-клеток так, что микровиллы рецепторных клеток сообщаются с воздушной полостью через заполненные слизью узкие поры между Клара-клетками. В базальной части хеморецепторных клеток содержится большое количество гранулированных везикул. Иннервация нейроэпителиальных телец осуществляется нервными волокнами, входящими в состав блуждающего нерва. Тела нервных клеток, образующих эти волокна, находятся в узловатом ганглии. Нервные волокна формируют на клетках нейроэпителиальных телец афферентные и эфферентные синапсы. Причем часто от афферентного аксона, образующего афферентный синапс, отходит колатераль, заканчивающаяся эфферентным синапсом. К базальным областям нейроэпителиальных телец подходят капилляры. Так же как у хемочувствительных клеток каротидных телец, в мембране клеток нейроэпителиальных телец были обнаружены калиевые ионные каналы, реагирующие на изменение концентрации кислоро-

да в окружающей среде. Недостаток кислорода вызывает закрытие калиевых ионных каналов хемочувствительных клеток и соответственно деполяризацию их мембран. Деполяризация, в свою очередь, усиливает выброс медиатора из клеток с последующим возбуждением афферентных синапсов и генерации в отходящих от них нервных волокнах серии потенциалов действия. Надо отметить, что помимо участия в рефлекторной регуляции функционирования легких через центральные нервные структуры нейроэпителиальные тельца могут регулировать работу легочных структур. Оказалось, что хеморецепторные клетки, образующие нейроэпителиальные тельца, одновременно являются нейроэндокринными клетками. Они могут осуществлять синтез и секрецию таких биологически активных веществ, как серотонин, кальцитонин-либерин, бомбезин, гастрин-либерин и др. Выделяясь из клеток под воздействием различных факторов, находящихся во вдыхаемом воздухе (в том числе и под влиянием гипоксии), в близлежащие капилляры или межклеточное пространство, они могут вызывать расслабление или сжатие кровеносных сосудов и бронхов. Кроме того, ряд веществ, секретирующихся в клетках нейроэпителиальных телец, ускоряют в постнатальном периоде формирование легких.

15.9.4. БОЛЕВЫЕ ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Как уже отмечалось, человек чаще всего ощущает боли во внутренних органах при их патологических состояниях. Вопрос о болевых рецепторах в кожном анализаторе решен с высокой степенью определенности. Вместе с тем не существует однозначности относительно болевых рецепторов внутренних органов. Так, во внутренних органах были обнаружены многочисленные свободные нервные окончания, образованные тонкими немиелинизированными волокнами, которые на основании данных морфологических, электрофизиологических и поведенческих опытов были идентифицированы как болевые рецепторы. Однако ряд сведений позволяет полагать, что функцию болевых рецепторов у животных могут выполнять рецепторы различных модальностей в случае превышения адекватным стимулом определенной величины. Импульсная активность, возникающая под влиянием адекватного раздражения, до определенного значения частоты не вызывает, как правило, никаких ощущений о работе того или иного внутреннего органа. При превышении пороговой частоты, когда амплитуда раздражения значительно увеличивается, срабатывает группа нейронов, находящаяся в ЦНС, и возникает чувство боли.

Клеточные тела первичных афферентных нейронов, нервные волокна которых образуют рецепторы в различных внутренних органах, находятся в ганглиях или сплетениях, располагающихся вдоль спинного мозга, в области головы животного, а также непосредственно в стенках самих внутренних органов. В ганглиях первичные афферентные нейроны синаптически контактируют с другими нейронами, и здесь происходит первичная обработка афферентной информации. От ганглиев нервные волокна направляются в высшие висцеральные центры, которые локализуются в структурах спинного мозга, ствола мозга, гипоталамуса и лимбической системы, где и осуществляется окончательный анализ информации, поступившей от рецепторов различных внутренних органов.

Глава 16
ЭТОЛОГИЯ

Этология — наука о поведении животных (греч. этос — нрав, обычай). Под поведением обычно понимают внешние проявления жизнедеятельности, т. е. различной сложности ответные приспособительные реакции животных на изменения условий жизни или обеспечение каких-либо внутренних потребностей. Этология изучает динамику жизненных процессов, влияние на их проявление нервной и эндокринной систем, различных экологических факторов — как связанных с деятельностью человека (антропогенных), так и абиотических.

В процессе эволюции животные приспособились к определенным, неоднократно повторяющимся изменениям окружающей среды. Изменения привычных условий жизни влекут за собой нарушение этого равновесия, что приводит к адаптации, т. е. изменению функций, в том числе и поведенческих. Если этих приспособительных изменений недостаточно для поддержания жизнедеятельности, тогда снижается резистентность животных, уменьшается продуктивность, нарушается воспроизводство.

Этология представляет собой сложную по многообразию изучаемых вопросов науку, которая включает в себя постулаты различных научных дисциплин — биологии, зоологии, генетики, зоопсихологии, зоогигиены, физиологии и патологии. Предметом физиологических исследований в этологии является изучение форм поведения и механизмы их формирования.

Исторически сложилось так, что мы больше знаем о поведении диких животных, чем домашних. Этология домашних животных развивалась неравномерно в соответствии с потребностями общества. Достаточно хорошо изучено поведение собак, кошек и значительно хуже, как ни странно, сельскохозяйственных животных — лошадей, крупного и мелкого рогатого скота, свиней. Пока сельскохозяйственные животные содержались небольшими группами и в условиях индивидуального ухода, не было необходимости в глубоких научных разработках их поведения. Человек на основании своего личного и исторического опыта прекрасно понимал, как удовлетворить биологические потребности животных.

Основы этологии как науки были заложены еще в XIX в. Ч. Дарвин считается основателем сравнительной этологии и зоопсихологии. В конце XIX в. сформировались два направления этологии. Одно из них базировалось на объективном исследовании *инстинктивного поведения* животных. К. Лоренц и Н. Тинберген за свои работы были удостоены Нобелевской премии, хорошо известны также труды Х. Хайнда, Р. Шовена и Д. МакФарленда. Другое научное направление связано с изучением *закономерностей физиологических механизмов* поведения, обучения, роли генетического аппарата и ЦНС в инстинктивных и приобретенных формах поведения. Это направление этологии во многом обязано отечественным ученым — И. П. Павлову, П. К. Анохину, А. В. Крушинскому, А. Д. Слониму и др.

Интенсивное развитие этологии сельскохозяйственных животных началось с появлением промышленного животноводства и птицеводства. Резкие изменения условий кормления и содержания в промышленных комплексах (высокая концентрация животных, скученность, искусственное освещение, технологический шум, частые перегруппировки и др.) привели к значительному снижению адаптационных возможностей животных, нарушению генетически закрепленных форм поведения, падению продуктивности и воспроизводительных способностей, резистентности и появлению массовых болезней. В последние десятилетия сформирован банк данных о высшей нервной деятельности сельскохозяйственных животных (А. Д. Синещеков, А. А. Кудрявцев, Э. П. Кокорина, Л. К. Эрнст и др.).

Какое значение имеет изучение поведения сельскохозяйственных животных?

1. Разработка более экономичных и адекватных условий содержания животных для достижения максимальной продуктивности. Задача зооветспециалистов — не нарушая эволюционно закрепленные формы поведения, создавать новые технологии, наиболее соответствующие потребностям животных и способствующие полной реализации их генетических возможностей.

2. Профилактика болезней, вызываемых нарушениями адаптационного поведения животных.

3. Разработка приемов индивидуального воспитания, тренировки и дрессировки спортивных животных (лошадей, собак).

4. Формирование стада или группы животных, удобных для эксплуатации в условиях современного животноводства. Поскольку некоторые формы поведения животных обусловлены генетически, знание этологии необходимо в селекционной работе. С целью воспроизводства следует отбирать животных, наиболее отвечающих технологическим требованиям. Например, выведены породы кур, лишенных инстинкта насиживания, для получения товарного яйца. Результативной оказывается селекция молочных коров стрессоустойчивого типа, со спокойным темпераментом.

Этология подразделяется на общую и частную. Общая этология изучает основы жизненных проявлений, влияние на них наследственности, физиологического состояния организма, внешних воздействий. Частная этология изучает биологические формы поведения (движение, ориентация, взаимодействие между особями и др.) различных видов животных: лошадей, крупного рогатого скота, свиней и др.

В этологии приняты следующие методы:

1. Метод наблюдения за поведением животных в обычных, естественных условиях обитания. Экспериментатор, незаметно для животного, регистрирует различные внешние поведенческие реакции, используя хронометраж отдельных актов, кино-, фото- и телесъемку.

2. Биорадиотелеметрические методы. Предварительно животным вживляют или прикрепляют снаружи датчики с целью регистрации их местонахождения, путей миграции, различных физиологических показателей (частота дыхания, пульса и др.). Эти методы позволяют дистанционно наблюдать за животными и особенно часто используются при изучении этологии полудиких животных (северные олени) в естественных условиях.

3. Методы изучения типов высшей нервной деятельности (ВНД), так как поведение животных во многом обусловлено индивидуальными особенностями.

4. Метод условных рефлексов как универсальный метод изучения сложных механизмов, определяющих приспособительные реакции организма к внешним условиям жизни.

5. Физиологические и биохимические методы, устанавливающие уровень приспособительных реакций организма: электроэнцефалография, изучение активности коры надпочечников, определение основных показателей гомеостаза и др.

16.1. ФОРМЫ ПОВЕДЕНИЯ

Биологические формы поведения (пищевое, оборонительное, групповое, половое и др.) складываются из многочисленных унитарных (одиночных) действий. Унитарные реакции являются как бы «элементарными частицами» поведения, т. е. это одиночные условные или безусловные рефлекторные акты, составляющие более сложные поведенческие акты. Например, прием корма включает в себя такие унитарные реакции, как выбор пищи (куска или пучка травы), взятие губами, захват зубами, жевание, глотание и так далее.

Пищевое поведение складывается из пищедобывательных действий (выбор корма из кормушки, пастьба), собственно приема корма, его обработки, жвачного процесса (у соответствующих видов животных), дефекации.

Одним из первых безусловных рефлексов, реализующимся у новорожденных млекопитающих, является сосательный рефлекс. Благодаря ему животное уже в первый час жизни получает молозиво — незаменимый продукт питания, содержащий все необходимые питательные вещества, соли, витамины и иммуноглобулины, обеспечивающие колостральный иммунитет. Рефлексы сосания и облизывания в первые дни жизни способствуют раннему заселению рубца микрофлорой и развитию преджелудков.

На базе сосательного рефлекса и последующих — слюноотделения, глотания, смыкания пищеводного желоба — у животного вырабатываются индивидуальные условные рефлексы, например на вид сосковой поилки.

Пищевые рефлексы определяют количество и состав поедаемого корма. Это зависит не только от наличия корма, но во многом определяется биологическими потребностями животного, его аппетитом, состоянием обменных процессов. На пастбищах травоядные избирательно поедают разные растения, поэтому не случайно в условиях хороших разнотравных пастбищ у животных нормализуются пищеварительные и обменные процессы, если они были нарушены в стойловый период.

Поведение животных на пастбище очень разнообразно, оно обусловлено состоянием травостоя, наличием источника воды, погодными факторами, плотностью размещения животных. У коров периоды пастьбы чередуются с периодами жвачки и отдыха. Чтобы увеличить поедание корма, их стараются выпасать в более прохладное время суток, оберегать от жары, кровососущих насекомых, обеспечивать достаточным количеством воды. Животные, чувствуя приближение непогоды, стараются спрятаться в укрытие, более интенсивно поедают корм в периоды между ливнями.

Применение брикетированных и гранулированных кормов удобно с технологической точки зрения. Однако коровы и телята съедают его в меньших количествах, чем обычное сено, затрачивая больше времени; жвачный период сокращается. Обнаруженные изменения в пищевом поведении у крупного рогатого скота при даче гранулированных кормов позволили установить оптимальные соотношения гранулированного и обычного корма в рационе, что повысило усвояемость корма и улучшило работу пищеварительного аппарата.

При анализе пищевого поведения птиц обращает на себя внимание выбор объектов для клевания. Только что вылупившиеся цыплята способны сразу клевать корм, причем предпочитая круглые зерна. Куры видят корм на расстоянии до 6 м, благодаря хорошему зрению различают величину и цвет зерен и кормушек.

Таким образом, изучение пищевого поведения служит надежным критерием оценки условий кормления и содержания животных и их корректировки с целью предупреждения заболеваний.

Оборонительное поведение животных чрезвычайно разнообразно. Оно может проявляться по отношению как к живым объектам (животным, людям), так и к неживым предметам, если они сигнализируют о какой-то угрозе для животного или его потомства. Различают две крайние формы оборонительной реакции — пассивная и активная. *Пассивная* оборонительная реакция включает такие элементы, как бегство, прятание, оцепенение (неподвижность), а *активная* — нападение на противника, агрессия.

Групповое (социальное) поведение. Внутри группы животных устанавливаются определенные взаимоотношения, основанные на законах подчинения и господства (доминирования). Поэтому любая группа состоит не просто из отдельных животных, а представляет собой целостную структуру — сообщество. В условиях привязного содержания или в малочисленных группах групповое поведение не имеет большого значения. Однако на пастбище, выгуле или при боксовом содержании социальное поведение животных проявляется и требует большего внимания со стороны зооветспециалистов. Во вновь созданной большой группе из 20...50 животных сначала происходит знакомство между особями, а затем возникают конфликты и соперничество.

Хотя крупный рогатый скот разного пола и возраста содержится раздельно, тем не менее в каждом сообществе идет соперничество за лучшее место у кормушки или поилки, за более удобное место для отдыха. В результате драк и стычек среди животных выявляются особи более высокого ранга (чина) — вожаки и лидеры, и более низкого ранга — подчиненные. Установившаяся социальная иерархия сохраняется достаточно длительное время, и в сообществе налаживаются мирные отношения, но каждое животное занимает свою нишу среди сородичей. Животное низкого ранга никогда не подойдет первым к кормушке и не ляжет на самое удобное место, поэтому в такой группе нет драк и агрессивного поведения. Достаточно угрожающего жеста со стороны высокорангового животного — и конфликт будет исчерпан. Кроме подчиненных в группе находятся и другие ранги, например «контактные». Это животные, которые стараются мирно уживаться со всеми другими, вступают с ними в дружелюбные отношения (трутся, облизывают друг друга). Есть в группе и индифферентные животные — они не борются за лидерство, но и не боятся высокоранговых животных.

Изменения социального ранжирования в группе возможны. Например, если высокоранговое животное заболевает и слабеет, его место займет животное более низкого ранга. Молодые, подрастающие животные стараются спровоцировать доминирующих животных на конфликты и занять их место. Стычки и драки возникают при введении в группу новых животных. Драчливость возрастает и при неблагоприятных условиях содержания: слишком много животных в группе, и они не в со-

стоянии запомнить друг друга, скученность, ограниченный доступ к кормушке или поилке.

Конфликтные ситуации в группе, поскольку они разрешаются обычно через драки, приводят к снижению продуктивности и к повышению травматизма животных. Обычно страдают самые ценные животные: высокомолочные коровы чаще спокойного, уравновешенного типа и им больше всего достается от сильных, драчливых коров. В результате они последними подходят к кормушкам, им достается меньше корма, а для отдыха они устраиваются на самых неудобных местах.

Социальное поведение животных в больших группах требует постоянного контроля. Необходимо предупреждать развитие конфликтов между животными, стараться стабилизировать установившуюся социальную иерархию. Драчливых, агрессивных животных целесообразно выбраковывать. Хороший способ снизить агрессивность у коров — это удалить или даже опилить острые рога. Очень нежелательно частое изменение состава группы (перегруппировка). Оптимальное число животных в группе зависит от вида животных, например у коров 20...25, у свиней до 20 особей.

Половое поведение. Начинает проявляться в период полового созревания, а до этого животных обоих полов содержат вместе. Когда уровень половых гормонов в крови повышается, начинают проявляться половые рефлексы и между животными складываются новые взаимоотношения. Появляется интерес к противоположному полу; первые попытки «вспрыгивания» (маунтинг) являются тренировкой к будущим половым актам. Животные становятся легковозбудимыми, драчливыми, у них снижается аппетит и поедаемость корма. Такое поведение у телят наступает в возрасте 6...8 мес, у жеребят — 16...18, у свиней — 5...8 мес. С этого времени самцов и самочек во избежание преждевременной беременности следует содержать раздельно.

Половое поведение взрослых животных, содержащихся на выпасе или в загоне без привязи, включает в себя поиск и выбор полового партнера и собственно половые рефлексы (эрекция, обнимательный рефлекс, совокупление, эякуляция). Половое влечение проявляется как у самцов, так и у самок. Соперничество самцов за самок имеет видовые особенности — это бои (драки), ритуальное поведение — ухаживание, украшение себя (половой диморфизм) — изменение в брачный период окраски, длины шерсти на отдельных участках тела или перьев у птиц. В большинстве случаев самцы таким образом привлекают к себе внимание самки, которой принадлежит окончательный выбор.

В табуне или стаде самцы отыскивают самок в состоянии половой охоты благодаря органам чувств и прежде всего — обонянию. В период половой охоты самки и самцы выделяют специфические запаховые половые гормоны — *феромоны*, которые улавливаются

на большом расстоянии (иногда несколько километров). Феромоны стимулируют половое поведение и самцов, и самок.

Половые рефлексы у животных направлены на получение полноценного, жизнеспособного потомства. В период размножения половые рефлексы зачастую резко меняют все другие поведенческие реакции: у животных теряется чувство самосохранения, резко снижается поедаемость корма и продуктивность, усиливается агрессивность, неповиновение.

В условиях искусственного осеменения у кобыл, коров и свиноматок естественное половое поведение оказывается нереализованным, что приводит к снижению оплодотворяемости. При искусственном введении спермы в половые органы самки моторика матки не усиливается, поэтому спермии не могут достичь рогов матки и яйцеклетки. Полноценные антиперистальтические сокращения матки наступают только во время коитуса, поэтому при искусственном осеменении используют быков-пробников, у которых перевязаны семенные канатики. Такие быки легко отыскивают корову в состоянии половой охоты и производят садку, но сразу после этого в половые пути самки вводят сперму шприцем от другого, более ценного быка-производителя. В таком случае оплодотворяемость самок повышается.

Материнское поведение. Обеспечивает сохранение, выращивание и обучение потомства. Оно проявляется еще до родов. Беременные животные становятся спокойными, много отдыхают, избегают контакта с другими животными. На пастбищах матки за 2...3 сут до родов часто уходят из стада, прячутся; кобылы готовят сухое ложе в каком-нибудь укромном месте. В условиях стойлового содержания следует размещать самок перед родами в индивидуальных боксах (стойлах).

Во время родов матери способны самостоятельно позаботиться о новорожденном и ветеринарная помощь нужна лишь в трудных случаях. Материнские инстинкты включают в себя облизывание детеныша, массаж его тела, помощь в поднятии на ноги и отыскании вымени, охрану. Материнское поведение очень хорошо выражено у всех видов сельскохозяйственных животных и птиц.

Быстрое (на 2...3-е сутки) отнятие новорожденных и дальнейшее их искусственное кормление и воспитание наносят ущерб здоровью и матери, и детенышей. Ранний отъем телят от матерей технологически обоснован в молочном животноводстве, однако с физиологической точки зрения это нежелательно. Разрабатываются более рациональные технологии содержания телят; например, с использованием коров-кормилиц. Первые 10...11 сут их содержат вместе с матерями, а затем подпускают по 3...4 теленка к лактирующей корове со спокойным нравом и хорошо развитыми материнскими инстинктами.

Комфортное поведение — это реакции животных, направленные на создание для себя благоприятных условий жизни. К этому типу

поведенческих актов относятся выбор места для отдыха, удобная поза, купание в воде, валяние в грязи или песке, поиск укрытий в непогоду, почесывание кожи и др.

Исследовательское поведение. Одна из важнейших форм поведения, позволяющая изучать и оценивать окружающую среду. Оно включает ориентировочные реакции (ориентация животного на восприятие раздражителя) и манипуляторно-исследовательское поведение. Последнее проявляется в том, что животное оценивает обстановку не просто наблюдая, но и определенным образом воздействуя (облизывает и переворачивает предметы, захватывает зубами).

Приведенная классификация биологических форм поведения не является единственной и всеобъемлющей. Существуют и многие другие формы поведения животных (например, запоминание дороги и пути к дому, ориентация во время миграции, игровое поведение).

16.2. ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Поведение животных представляет собой сочетание врожденных форм поведения и индивидуально приобретенного жизненного опыта. Сложные поведенческие реакции, свойственные данному виду животных и передающиеся по наследству, называются *инстинктами.* В основе инстинктов лежат комплексы безусловных рефлексов, реализующиеся в обычных условиях жизни в ответ на раздражения. Инстинкты являются продуктом естественного отбора и направлены на сохранение и воспроизводство вида. Все вышеописанные биологические формы поведения — пищевые, половые, социальные и прочие — базируются на инстинктивной деятельности животных.

У лошадей, крупного и мелкого рогатого скота детеныши рождаются настолько сформировавшимися, что уже в первые часы после рождения могут самостоятельно отыскать сосок молочной железы, сосать и двигаться вслед за матерью. У свиней новорожденный молодняк не столь зрелый, имеет несформированную систему теплорегуляции, однако и они рождаются с рефлексом сосания — одним из самых важных в первые дни жизни.

Также врожденным является поведение самок перед и во время родов. Сразу после родов самки часто беспокоятся, продолжительно облизывают детенышей. Рефлекс облизывания очень важен для новорожденного (массаж кожи, ее обсушивание, дезинфекция пуповины лизоцимом слюны) и для матери. С остатками плодных вод на коже детеныша мать получает гормоны, стимулирующие отделение последа. Кроме того, во время облизывания она «запоминает» запах и внешний вид своего детеныша и потом может его отыскать среди другого молодняка.

К врожденным формам поведения относятся *эмоции* — проявление восторга, радости, дружелюбия, боязни, угнетения, горя, страха, гнева, злобы и других чувств. Эмоции свойственны всем видам животных. Так, собаки, лошади, коровы и другие животные плачут от боли или горя; у всех домашних животных чувство радости сопровождается типичными двигательными реакциями, изменением голоса, мимикой.

У стадных животных чувство страха, испуга проявляется часто в форме паники («стампед» — паника у лошадей, безотчетный страх, ужас — например, во время пожара).

Приобретенные, т. е. индивидуальные формы поведения складываются из обучения и мышления. Обучение — это формирование поведения животных в процессе индивидуального развития с первых дней жизни. Основная роль здесь принадлежит окружающей среде. В процессе обучения на базе врожденных инстинктов у животных возникают и закрепляются новые — условные рефлексы. Например, при боксовом содержании у телят вырабатываются условные пищевые рефлексы на звук и внешний вид тракторного агрегата, развозящего корм. Уже при первых звуках мотора телята начинают беспокоиться, выстраиваются вдоль кормушки, начинается заметная саливация. Для врача должно быть интересно, что к месту раздачи корма первыми встают здоровые телята более высоких рангов, а больные, ослабленные и низших рангов оттеснены.

Условные рефлексы сохраняются в течение всей последующей жизни животного, но могут затормаживаться и исчезать навсегда, когда пропадает в них необходимость.

Иногда у животных вырабатываются не полезные, а вредные рефлексы. К этому может привести, например, неправильное обращение (побои, грубый окрик, причинение боли), особенно во время кормления или доения. В таких случаях у молочных коров, например, затормаживаются пищевые, половые, лактационные рефлексы и снижается продуктивность. Спокойное, доброжелательное отношение к животному предотвращает эти явления.

В обучении животных важное место занимают импринтинг (запечатление) и подражание. *Импринтинг*, или запечатление, запоминание окружающих предметов и обстановки, — это одна из форм ранней памяти. Детеныши запоминают мать, неподвижные предметы вокруг логова или гнезда, место обитания. Многие животные инстинктивно перемещаются за движущимся предметом (утята, гусята и цыплята обычно следуют стайкой или цепочкой за матерью; если вместо матери перед ними идет человек — они его «запечатлевают» и двигаются за ним, как за матерью). Также и родители «запоминают» своих детенышей и отличают их от чужих.

У некоторых видов животных импринтинг по отношению к детенышам не столь силен, и они «принимают на воспитание» чужих, но раз запомнив, покормив и облизав, они уже считают их

своими. На этом основано выращивание группы телят или жеребят под контролем одной коровы-кормилицы или кобылы. Импринтинг проявляется также у кошек, сук и птиц, когда они вместе со своими детенышами выкармливают, защищают и обучают «подкидышей».

Большое значение имеет импринтинг в формировании группового поведения: каждое животное в группе запоминает других животных и их социальный ранг, что приводит к спокойному, бесконфликтному поведению.

Таким образом, в импринтинге сливаются врожденные формы поведения и индивидуально приобретенные условные реакции.

Подражание является другой формой обучения. Подражая матери или другим животным, молодняк обучается выбирать и принимать корм, правилам поведения внутри группы. Обучению способствует игровая форма поведения. В играх со сверстниками или взрослыми животными отрабатываются элементы взрослого поведения — охоты, нападения, защиты.

Подражать могут и взрослые животные. Так, во время пожара в конюшне лошади легко поддаются панике и скучиваются, не желая выходить из помещения. В таких случаях стараются вывести из огня самую спокойную лошадь, и остальные, подражая, следуют за ней. Дрессировка собак проходит более эффективно на площадке, когда собаки имеют возможность наблюдать за поведением других животных и подражать им. Домашние животные часто подражают человеку.

Иногда подражание приводит к вредным привычкам. Примером может быть извращенный рефлекс сосания, когда коровы высасывают молоко у себя или у других коров. Такая порочная привычка быстро распространяется среди животных, и борьба с ней безрезультатна, поэтому корову, у которой проявился такой порок, следует сразу же изолировать.

Итак, импринтинг и подражание приводят к развитию новых рефлекторных реакций и сложных форм поведения на основании уже собственного опыта. Однако не всегда, анализируя поведение животных, можно объяснить его обучением или подражанием другим животным и закрепленными условными рефлексами.

Животным свойственно и м ы ш л е н и е, проявляющееся в форме инсайта (озарение) и элементарной рассудочной деятельности. *Инсайт* — проявление у животных определенной реакции без предварительных проб и ошибок, и это уже не условный рефлекс. Животное начинает понимать отношения между стимулами или событиями и у него внезапно возникает новая реакция. Первоначально реакции типа инсайта были описаны у человекообразных обезьян, когда шимпанзе, чтобы достать высоко подвешенный банан, составляли пирамиду из ящиков и залезали на нее

или же использовали палки как орудия труда. Хозяева домашних животных могут привести очень много примеров, когда их питомцы внезапно решали какую-то задачу. Так, одна овчарка утром забросила сапог в кровать хозяина, чтобы он вывел ее из дома, очевидно, уловив причинно-следственную связь.

Очень часто в результате инсайта у животного с одного раза закрепляется условный рефлекс. Так, лошади умеют отвязываться, распуская узел повода, которым они привязаны к коновязи, а собаки — приносить хозяевам домашние тапочки.

Физиологические механизмы инсайта объяснить довольно трудно, так как не всегда ясно, чем именно такой процесс отличается от научения или подражания. Однако большинство зоопсихологов признают, что инсайт включает в себя элементы мышления, так как животные выявляют причинно-следственные отношения между предметами и явлениями, используя их в достижении своей цели.

Еще менее изучена элементарная рассудочная деятельность животных, в наличии которой уже никто из физиологов или зоопсихологов не сомневается и не пытается объяснить все многообразные формы поведения лишь комплексами инстинктов и условных рефлексов. Животные улавливают простейшие эмпирические законы, т. е. выведенные из собственного опыта, связывающие предметы и явления окружающей среды, и способны оперировать ими при построении своего поведения.

В основе рассудочной деятельности лежит способность отдельных нейронов мозга избирательно реагировать на раздражители в зависимости от их свойств и расположения в пространстве. Для реализации рассудочной деятельности необходим избыток нейронов в мозге для восприятия всех многообразных деталей окружающей среды, а также хорошо развитые взаимосвязи между ними, т. е. сложная система синаптических контактов между нейронами.

Любой по сложности рассудочный акт складывается из следующих этапов:

1. Восприятие информации, являющееся функцией анализаторов. Центральный аппарат восприятия заложен в сенсорных отделах коры больших полушарий. Сбор информации обо всех проявлениях окружающей среды и отдельных раздражителей называется *аналитической функцией мозга*.

2. Отбор наиболее существенной информации, необходимой для принятия решения определенной задачи, — *синтетическая функция мозга*. В этих процессах участвуют эмоции, посредством которых оценивается биологическая значимость раздражителей и самого поведения. Проводится объединение отдельных нейронов в функциональные структуры, обеспечивающие аналитико-синтетическую деятельность мозга.

3. В процессе синтеза принимается решение к выполнению биологически адекватного поведенческого акта в данной обстановке (ситуации).

Таким образом, мышление животных опирается на аналитико-синтетическую интерпретацию корой больших полушарий головного мозга внешних воздействий, биологических потребностей и условно-рефлекторной деятельности. Конкретное мышление дает возможность животным использовать собственный жизненный опыт для изучения конкретной ситуации и отражения ее в своем поведении.

Уже с момента рождения у животных развивается сознание, т. е. восприятие текущих событий окружающей действительности, что является основным компонентом его поведения, направленного на выживание. Однако для принятия правильного решения животное должно иметь информацию и о своем месте в среде обитания на основе индивидуального опыта.

Итак, поведение животных строится на базе трех основных компонентов высшей нервной деятельности — *инстинктах*, *обучаемости* и *рассудке*. В зависимости от преобладания каждого из них можно условно охарактеризовать ту или иную форму поведения как инстинктивную, условно-рефлекторную или рассудочную.

16.3. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПОВЕДЕНИЕ

Поведение животных формируется и проявляется в зависимости от состояния внутренней среды организма и внешних воздействий и постоянно изменяется. В одних случаях это помогает приспособиться к меняющимся условиям жизни, а в других — может носить негативный характер и привести к снижению адаптации животных и заболеваниям.

Более изменчивы приобретенные реакции и сформировавшиеся условные рефлексы. Инстинкты у животных очень прочные и наследственно закреплены, но и они иногда тоже изменяются. Полезные для данной популяции изменения врожденного поведения могут в дальнейшем передаваться потомству. Поэтому основные формы поведения животных эволюционируют вместе с видом.

Что же может оказать влияние на поведение животных?

Наследственность. Наблюдения за животными-близнецами, помещенными в различные условия, выявили сходство их основных поведенческих реакций: практически одинаковая скорость образования, дифференцировки и переделки условных рефлексов, а также таких качеств, как смелость, трусость, упрямство, отношение к человеку.

Хорошо известны породные отличия в поведении животных. Например, доберман-пинчеры характеризуются повышенной воз-

будимостью, а кавказские овчарки — флегматичностью. У верховых лошадей преобладают сильные, подвижные типы ВНД, а у тяжеловозов — инертные.

Наследственные факторы определяют те формы поведения, которые базируются на безусловных рефлексах (половая активность, агрессивность, драчливость или же уклонение от внутригрупповых конфликтов). Поэтому селекция животных по показателям типов ВНД, рангов животных, их продуктивности, стрессоустойчивости может быть эффективной для формирования стада молочных коров, пригодных к условиям машинного доения.

В процессе одомашнивания велся отбор животных в желательном для человека направлении, что сопровождалось и изменениями условий жизни. Поэтому поведение домашних животных существенно отличается от их диких предков. Некоторые инстинкты у них исчезли — миграция у уток и гусей, насиживание у кур-несушек, агрессивность по отношению к человеку. Тем не менее многие виды биологического поведения у домашних животных сохранились, они проявляются в стаде, на пастбище, в просторных загонах — установление иерархических отношений, характерные движения во время кормления, в период половой охоты и др.

Типы высшей нервной деятельности (ВНД). Животные разного типа ВНД неадекватно проявляют себя в одинаковых ситуациях. Так, животные-лидеры обычно имеют сильный уравновешенный тип, а низших социальных рангов — слабый тип нервной системы.

От типа ВНД зависит быстрота выработки и прочность закрепления условных рефлексов, динамического стереотипа, устойчивость к неблагоприятным условиям содержания.

Условия окружающей среды. Поведение направлено на удовлетворение биологических потребностей животного (питание, воспроизводство, движение, игра и т. п.) и обусловлено изменениями окружающей среды. Например, меняются формы пищевого, полового, социального поведения у коров во время смены стойлового содержания на пастбищное.

Периодические сезонные изменения среды (освещенность, солнечная радиация, климат, состав кормов и пр.) вызывают повторяемость определенных физиологических процессов, их качественные и количественные особенности. Эти изменения называются *сезонными ритмами*. Примером может служить сезонный ритм воспроизводительных функций. У животных очень четко проявляются и *суточные* (циркадные) *ритмы*, связанные с вращением Земли и продолжительностью светового дня, такие, как чередование сна и бодрствования, подвижность, колебания вегетативных процессов — артериального давления, температуры тела, концентрации гормонов в крови и многое другое. Формирование общего суточного ритма поведения животных зависит от установленного распорядка дня, в частности от кратности кормления и доения.

Знание периодичности сезонного и суточного поведения животных используется в практике животноводства для повышения продуктивности. Так, искусственное увеличение продолжительности светового дня в птичнике продлевает цикл яйцекладки у кур.

Одной из причин, нарушающих поведение животных, является шум от работающих в помещении механизмов. При уровне шума 40...60 дБ животные, особенно лошади и коровы, проявляют беспокойство, у них понижаются аппетит и поедаемость кормов, сокращается время отдыха. Но к такому уровню шума они привыкают, и биологическое поведение восстанавливается. Однако при возрастании шума до 60...70 дБ продуктивность снова падает.

Изменяется поведение животных при перегруппировках. При вводе в группу новичка вначале с ним «выясняют отношения» животные высших рангов, а остальные выжидают. Чужака окружают, вступают с ним в единоборство и стараются изгнать из группы, особенно если это животное высокого ранга. При введении в группу животного низкого ранга реакция группы более слабая и непродолжительная. Вводимые животные также по-разному реагируют на новую обстановку: низкого ранга сразу признают свое поражение, а высшего принимают вызов, при этом частота дыхания у них доходит до 100 при пульсе более 100 ударов в 1 мин. Отделение от группы часто вызывает стрессовое состояние. Животное, оставленное в загоне, когда остальных уводят, проявляет сильное беспокойство, стремится соединиться с группой. Известно, что разлученные коровы или лошади, ранее симпатизировавшие друг другу, нередко похожи на больных животных: у них пропадает аппетит, отмечаются вялость, депрессия, угнетенное состояние.

При резких изменениях питания, климата, продолжительности светового дня поведение животных меняется с целью наилучшего приспособления организма к новым условиям. Так, завезенные из Канады в Сибирь бобры успели за лето построить и оборудовать жилище и запасти на предстоящую зиму корм — ветки и стволы деревьев. Однако сибирская зима более длительная и суровая, чем на их родине, и в первой зимовке им не хватило запасенного корма, но на следующий год семья бобров заготовила значительно больше корма и прекрасно перезимовала.

Сельскохозяйственные животные в условиях круглогодового стойлового содержания находятся среди относительно постоянных факторов окружающей среды (температура и влажность помещения, освещенность, гиподинамия, состав корма, одни и те же окружающие животные) и приспосабливаются к ним соответствующим образом, т. е. у них вырабатывается определенный стереотип поведения. Однако за адаптацию к слишком постоянным условиям жизни организм расплачивается потерей пластичности и способности успешно противодействовать неблагоприятным факторам. Поэтому периодическое изменение микроклимата, светового дня, а также прогулки, пастьба, игры оказывают тренирую-

щее воздействие на многие системы организма, что способствует лучшему физиологическому развитию и разнообразию жизненных проявлений, повышению резистентности к болезнетворным факторам. В то же время частые и интенсивные вмешательства в естественный жизненный ритм животного могут вызвать неблагоприятные физиологические реакции, нарушение адаптации и стрессовое состояние.

Физиологическое состояние животных. Голод и сытость, беременность и лактация, послеродовой период, усталость и болезни в значительной степени влияют на поведение животных. Это связано с тем, что те или иные формы поведения обусловлены внутренними факторами. Так, уровень половых гормонов в крови определяет половую доминанту, а содержание питательных веществ — пищевое поведение. Врожденные и приобретенные реакции по-разному проявляются у сытого или голодного животного, усталого или больного. Например, активная оборонительная реакция более сильно выражена у самки, имеющей детенышей, а кормодобывательные рефлексы с разной силой и изобретательностью проявляются у сытого или голодного животного.

В зависимости от продуктивности меняется и поведение животных: у высокопродуктивных коров время поедания корма больше, а время лежания меньше, чем у коров низкой продуктивности. В начале лактации коровы больше времени затрачивают на кормление и меньше лежат, чем в конце лактационного периода. Глубокостельные коровы стоят больше, поедают корм быстрее и лежат меньше, чем в первые месяцы стельности.

Таким образом, сформировавшееся в процессе индивидуального развития поведение не является постоянным и незыблемым, а зависит от многих экзогенных и эндогенных факторов.

Современная наука о поведении животных основывается на последних достижениях в области общей физиологии, экологии, эволюционной теории, эндокринологии, нейрофизиологии, генетики, кормления, зоотехнии, бионики и др. Только объединенными усилиями коллективов разных научных учреждений в тесном сотрудничестве с практикой современного животноводства будут решены задачи формирования стад и групп животных, наилучшим образом приспособленных к условиям кормления и содержания в крупных специализированных промышленных хозяйствах.

ПРИЛОЖЕНИЕ

●

РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

Тимус и структуры нейроэндокринной системы взаимосвязаны между собой. В экспериментах отмечено, что активность гормонов тимуса находится под модулирующим влиянием эпифиза, гипофиза, коркового вещества надпочечников и гонад. В свою очередь, тимус также действует на их функции.

Тимус и гормоны коркового вещества надпочечников. Гормоны коркового вещества надпочечников обеспечивают распределение тимических факторов, регулируя их продукцию и реализацию. Кортикостерон и дезоксикортикостерона ацетат (ДОКА) увеличивают содержание тимических факторов в тимусе, селезенке и костном мозге. Альдостерон оказывает дифференцированное влияние на уровень гормонов тимуса, повышая его в этом органе и снижая в селезенке и лимфатических узлах. Нормальное распределение гормонов тимуса между тимусом, селезенкой и лимфатическими узлами 3 : 2 : 1. При отсутствии надпочечников восстанавливается только комплексной заместительной терапией при одновременном введении кортикостерона, ДОКА и альдостерона. При гиперфункции тимуса корковое вещество надпочечников сморщивается, а содержание аскорбиновой кислоты увеличивается.

Тимус и половые гормоны. Тимус непосредственно вовлечен в метаболизм стероидных гормонов, и в первую очередь половых. Одним из направлений активного метаболизма стероидных гормонов в тимусе является превращение прогестерона в 20ά-гидроксипрегнандиол. Гормоны вилочковой железы изменяют синтез половых гормонов. Так, βз-тимозин стимулирует секрецию лютеинизирующего гормона гипофиза, влияя на уровень экстрогенов. На эпителиальных клетках тимуса и Т-лимфоцитах имеются рецепторы к эстрогенам, андрогенам и прогестерону, при помощи которых они регулируют реализацию гормонов тимуса и дифференцировку тимоцитов.

Тимус и гормоны щитовидной железы. В контроле эндокринной функции эпителиальных клеток тимуса участвуют гормоны щитовидной железы, на которых имеются рецепторы к тироксину. Тироксин модулирует эффект и содержание тимических гормонов

внутри тимуса. Инъекции тироксина восстанавливают уровень циркулирующего тимического фактора у старых животных.

Тимус и гормоны гипофиза. В поддержании нормального состояния внутритимического микроокружения важную роль играют гормоны гипофиза. После удаления гипофиза наступает быстрая инволюция тимуса, которая по гистологической картине аналогична возрастной. Гормон роста и тиреотропный гормон стимулируют как продукцию, так и реализацию гормонов тимуса и восстанавливают их нормальное распределение в организме. Приведенные выше данные позволяют считать, что тимус не обладает автономией, он является неотрывной взаимозависимой частью эндокринной системы организма.

Способность клеток лимфоидных органов продуцировать антитела при отсутствии каких-либо нейроэндокринных регуляторных сигналов вовсе не свидетельствует о том, что иммунная система функционирует вне интеграции с другими физиологическими системами. В настоящее время накоплен материал, доказывающий взаимодействие иммунной и нейроэндокринной систем. На клетках иммунной системы имеются рецепторы к таким гормонам и биологически активным веществам, как кортикостероиды, инсулин, гормон роста, тестостерон, эстрадиол, ацетилхолин, энкефалины, эндофины и др. Известно, что интерлейкины в ЦНС могут выполнять функцию нейромедиаторов. Это хорошо показано в отношении IL-1 и, по-видимому, справедливо и в отношении IL-2, IL-3 и IL-6. Так, IL-2 не только продуцируется клетками нервной ткани, но и влияет на пролиферацию и созревание элементов олигодендроглии.

Усиление иммунного ответа может быть получено и в результате денервации селезенки, которая, так же как и другие органы иммунной системы, имеет автономную иннервацию и содержит чувствительные нейроны.

Хорошо изучено влияние на состояние иммунной системы стресса и циркадных ритмов. Так, сильный стресс может индуцировать состояние транзиторного иммунодефицита. Такие изменения можно наблюдать у животных при выраженных стрессовых нагрузках. При этом происходят снижение активности NK-клеток, уменьшение содержания IgA в слюне, подавление пролиферативного ответа лимфоцитов на антигены и угнетение функций неспецифического иммунитета.

В то же время стрессовые факторы средней интенсивности (умеренные физические нагрузки) повышают резистентность организма к инфекции. Это хорошо согласуется с принятыми понятиями, что направленность действия глюкокортикоидов на иммунные реакции зависит от концентрации этих гормонов: высокие концентрации оказывают иммунодепрессивное действие, а низкие — иммуностимулирующее.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Учебное издание

Скопичев Валерий Григорьевич, Эйсымонт Татьяна Антоновна, Алексеев Николай Петрович, Боголюбова Ирина Олеговна, Енукашвили Абрам Исраелович, Карпенко Лариса Юрьевна

ФИЗИОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ И ЭТОЛОГИЯ

Учебное пособие для вузов

Художественный редактор *В. А. Чуракова*
Технический редактор *М. А. Шуйская*
Корректор *Г. Д. Кузнецова*
Компьютерная верстка *Н. Н. Лопашова*

Сдано в набор 22.05.02 Подписано в печать 11.02.03. Формат 60 × 88$^{1}/_{16}$.
Бумага офсетная № 1. Гарнитура Ньютон. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 44,1. Уч.-изд. л. 48,86. Доп. тираж 2000 экз. Изд. № 057.
Заказ № 3389. «С» № 26.

ООО «Издательство «КолосС», 101000, Москва, ул. Мясницкая, д. 17, стр. 1.
Почтовый адрес: 129090, Москва, Астраханский пер., д. 8, стр. 1.
Тел. (095) 280-99-86, тел./факс (095) 280-14-63, e-mail: master@koloss.ru,
наш сайт: www.koloss.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов на ФГУП ордена «Знак Почета»
Смоленская областная типография им. В. И. Смирнова.
214000, г. Смоленск, проспект им. Ю. Гагарина, 2.

ISBN 5-9532-0028-5




2004042610